

s pn=wo 9618606

S8 1 PN=WO 9618606

t 8/3,ba/all

8/3,BA/1

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

010812238

WPI Acc No: 96-309191/199631

XRAM Acc No: C96-098683

New endo-peptidase 24.11 inhibiting 1,3-dialkyl-urea derivs. - contg  
naphthyl, biphenyl or naphthyl-phenyl substit., used for treating  
cardiovascular, gastrointestinal, auto-immune, renal and endocrine  
disorders.

Patent Assignee: SANTEN PHARM CO LTD (SANT )

Inventor: FUJIMURA K; FUJITA Y; KAWASHIMA Y; MATSUMOTO H;  
MIYAWAKI N;

SUHARA H; YAMAMOTO N

Number of Countries: 024 Number of Patents: 003

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
<u>WO 9618606</u>	A1	19960620	WO 95JP2539 A	19951211	C07C-275/18		199631

B

JP 8231492	A	19960910	JP 95320253 A	19951208	C07C-275/16		199646
<u>EP 798291</u>	A1	19971001	EP 95939417 A	19951211	C07C-275/18		199744

WO 95JP2539 A 19951211

Priority Applications (No Type Date): JP 94310493 A 19941214

Language, Pages: WO 9618606 (J, 144); JP 8231492 (43); EP 798291 (E, 54)

Abstract (Basic): WO 9618606 A

1,3-dialkylurea derivs. of formula  $R_1R_2CHCH_2-NR_3CONH-CHR_5-$   
(A)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub>

(I) and their salts are new; R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> = COOH (opt as an ester, amide or hydroxamic acid) or SO<sub>3</sub>H (opt as an ester or amide); R<sub>2</sub> = H, lower alkyl, phenyl-lower alkyl, lower alkoxy or phenyl-lower alkoxy (where phenyl is opt substd by halogen, lower alkyl, OH, lower alkoxy, lower alkylenedioxy, nitro, amino or lower alkylamino); R<sub>3</sub> = lower alkyl or phenyl-lower alkyl (where phenyl is opt. substd by halogen, lower alkyl, OH, lower alkoxy or lower alkylenedioxy); R<sub>4</sub> = a gp. of formula (II), (III) or (IV). R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub> = H, halogen, lower alkyl, OH, lower alkoxy, lower alkylenedioxy, nitro, amino or lower alkylamino; R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> = H, halogen, lower alkyl, OH, lower alkoxy, lower alkylenedioxy, nitro, amino, lower alkylamino, phenyl, or phenyl substd by H, halogen, lower alkyl, OH, lower alkoxy, lower alkylenedioxy, nitro, amino or lower alkylamino; A = lower alkylene; n = 0 or 1.

8 compounds are specifically claimed, eg 3-(4-bisphenyl)-2-(3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido)propionic acid.

USE - (I) are endopeptidase 24.11 inhibitors, useful for the treatment of cardiovascular diseases such as cardiac failure or hypertension; renal diseases such as renal failure; gastrointestinal diseases such as diarrhoea or gastric hyperacidity; endocrine diseases such as obesity; autoimmune diseases such as rheumatism; and for alleviating muscle pain and migraine. The dosage of (I) is 0.1-600 mg/day orally.

Dwg.0/0

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 798 291 A1**

(12)

**EUROPEAN PATENT APPLICATION**  
published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:

01.10.1997 Bulletin 1997/40

(21) Application number: 95939417.2

(22) Date of filing: 11.12.1995

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07C 275/18**, C07F 9/09,  
A61K 31/17, A61K 31/195,  
A61K 31/215, A61K 31/175,  
A61K 31/66

(86) International application number:  
PCT/JP95/02539

(87) International publication number:  
WO 96/18606 (20.06.1996 Gazette 1996/28)

(84) Designated Contracting States:  
CH DE FR GB IT LI

(30) Priority: 14.12.1994 JP 310493/94

(71) Applicant:  
SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
Higashiyodogawa-ku Osaka 533 (JP)

(72) Inventors:  
• KAWASHIMA, Yoichi  
Nishikyo-ku Kyoto-shi Kyoto 610-11 (JP)  
• FUJIMURA, Ken-ichi  
Osaka 578 (JP)

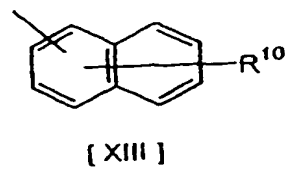
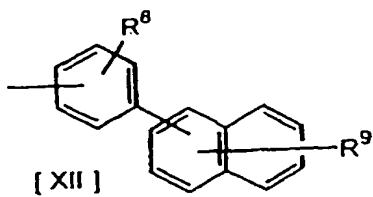
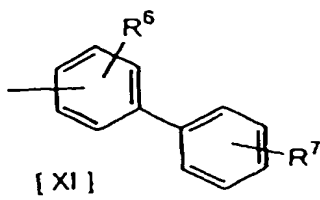
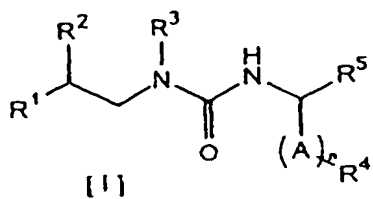
- SUHARA, Hiroshi  
Osaka 532 (JP)
- YAMAMOTO, Noriyoshi  
Osaka 575 (JP)
- MATSUMOTO, Hiromi  
Osaka 544 (JP)
- MIYAWAKI, Nobuaki  
Sanda-shi Hyogo 669-13 (JP)
- FUJITA, Yuko  
Osaka-shi Osaka 533 (JP)

(74) Representative: Paul, Dieter-Alfred, Dipl.-Ing. et  
al  
Fichtestrasse 18  
41464 Neuss (DE)

(54) **NOVEL 1,3-DIALKYLUREA DERIVATIVES**

(57) The present invention relates to compounds represented by the formula [I] and salts thereof, wherein R<sup>1</sup> and R<sup>5</sup> each represents carboxyl, phosphonic or a derivative thereof; R<sup>2</sup> represents hydrogen, lower alkyl, (substituted) phenyl lower alkyl, lower alkoxy or (substituted) phenyl lower alkoxy; R<sup>3</sup> represents lower alkyl or (substituted) phenyl lower alkyl; and R<sup>4</sup> represents a group represented by the formula [XI], [XII] or [XIII]. The compounds of the present invention have endopeptidase 24.11 inhibitory activity and are useful for treating cardiovascular diseases such as heart failure and hypertension, renal diseases such as renal failure, gastroenteric disorders such as diarrhea and hyperchlorhydria, endocrine and metabolic diseases such as obesity, and autoimmune diseases such as rheumatic disease, and for mitigating myosalgia, migraine, etc.

EP 0 798 291 A1



## Description

## TECHNICAL FIELD

5 The present invention relates to a novel 1,3-dialkylurea derivative which has inhibitory effects on endopeptidase 24.11 and is useful as therapeutic agents for cardiovascular diseases such as heart failure and hypertension, renal diseases such as renal failure, gastroenteric disorders such as diarrhea and hyperchlorhydria, endocrine and metabolic diseases such as obesity, and autoimmune diseases such as rheumatic disease, and as analgesics for myosalgia, migraine, etc. The novel 1,3-dialkylurea derivative has a group wherein a plurality of aromatic monocyclic hydrocarbons  
 10 are combined or condensed, such as biphenyl group and naphthyl group, and has carboxyl group(s) and/or phosphonic group(s) which are introduced into each terminal end of both alkylene chains.

## BACKGROUND ART

15 Endopeptidase 24.11, which is one of neutral endopeptidases, is metal-containing neutral peptidase which is required to contain zinc in its active center and it is also called enkephalinase or an antigen of acute lymphoblast leukemia (CD10).

Endopeptidase 24.11 is an enzyme which distributes widely, for example, in kidney, lung, central nervous system, intestinal canal, neutrophil, fibroblast, vascular endothelial cell, etc. and hydrolyzes various physiologically active peptides such as arterial natriuretic polypeptide (ANP), enkephaline, bradykinin and substance P. Accordingly, the enzyme is  
 20 known to take part in various biofunctions and to exhibit various therapeutic effects by inhibiting the above-mentioned enzymatic activity.

These effects are exemplified by an effect on cardiovascular diseases such as heart failure indicating symptoms of edema and hypertension, an effect on renal diseases such as renal failure indicating symptom of edema or an increase of ascites, an effect on gastroenteric disorders such as diarrhea and hyperchlorhydria, an analgesic effect, an effect on  
 25 endocrine and metabolic diseases such as obesity, and an effect on autoimmune diseases such as rheumatic disease.

Substances inhibiting endopeptidase 24.11 are described below in more detail.

The following effects of compounds inhibiting endopeptidase 24.11 have been observed. An increasing effect of total urine volume and urinary sodium excretion has been observed on heart failure models by rapid ventricular pacing method (J. Cardiovasc. Pharmacol., 19, 635-640 (1992)). An increasing effect of urinary ANP excretion and urinary  
 30 cyclic GMP excretion has been observed (J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 872-883 (1993)). A hypotensive effect has been observed using spontaneously hypertensive rats or deoxycorticosteron acetate induced hypertensive rats (J. Pharmacol. Exp. Ther., 265, 1339-1347 (1993)). An increasing effect of urinary sodium excretion has been observed using rats subjected to five-sixths renal ablation (Circ. Res., 65, 640-646 (1989)). An inhibitory effect, which is derived from the effect on the central nervous system, upon pentagastrin-stimulated gastric secretion has been observed (Eur.  
 35 J. Pharmacol., 154, 247-254 (1988)). An improvement effect of acute diarrhea caused by castor oil has been observed (Gut, 33, 753-758 (1992)). An analgesic effect has been observed by the tail-withdrawal test and the hotplate jump test (Nature, 288, 286-288 (1980)). In addition, since bombesin (Proc. Natl. Acad. Sci., 88, 10662-10666 (1991)), which is known as one of substrates of endopeptidase 24.11, has been reported to reduce food intake (J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 1495-1498 (1993)), a compound inhibiting endopeptidase 24.11 is expected to be a therapeutic agent for  
 40 endocrine and metabolic disease such as obesity. Since an endopeptidase 24.11 activity in blood and synovial fluid has been reported to be higher in patients with rheumatoid arthritis than in healthy men and patients with osteoarthritis (Rheumatol. Int., 13, 1-4 (1993)), a compound inhibiting endopeptidase 24.11 is expected to be a therapeutic agent for autoimmune disease where an immune function is lowered such as rheumatic disease.

45 On the other hand, a structural feature of the present invention is that carboxyl group(s) and/or phosphonic group(s) are introduced into each terminal end of both alkylene chains of 1, 3-dialkylurea and further a group wherein a plurality of aromatic monocyclic hydrocarbons are combined or condensed, such as biphenyl group and naphthyl group is introduced into the alkylene chains. Prior art is described below from the standpoint of the chemical structure.

It has been reported that 1,3-dialkylurea derivatives wherein a carboxyl group is introduced at the end of one  
 50 alkylene chain have angiotensin II antagonistic effect (Laid-open Japanese Patent Publication Nos. 6-72985 and 6-184086). It has been reported that 1,3-dialkylurea derivatives wherein carboxyl groups are introduced at the ends of both alkylene chains inhibit an angiotensin-converting enzyme (Laid-open Japanese Patent Publication No. 58-55451). It has also been reported that amino acid derivatives containing a nitrogen atom located at the 3rd position of 1-(carboxyalkylamino)urea derivatives inhibit an activity of enkephalinase (Examined Japanese Patent Publication No. 3-  
 55 79339). However, none of them disclose a compound wherein a biphenyl group or a naphthyl group is introduced into an alkylene chain of a 1,3-dialkylurea derivative.

It is reported that an alkylurea derivative containing a biphenyl group or a naphthyl group can be used as an agent for inhibiting allergy (Laid-open Japanese Patent Publication No. 62-294650) and a bronchodilator (U.S. Patent No. 5,066,658). It is also reported that a compound wherein a terminal end of an alkylene chain is a hydroxamic group inhib-

its biosynthesis of leukotriene because it has a lipoxygenase inhibition activity (WO90/08545). It is also reported that an analogue of a luteinizing hormone releasing hormone controls a level of a sex hormone (Laid-open Japanese Patent Publication No. 3-81292). However, none of them disclose a compound wherein carboxyl group(s) and/or phosphonic group(s) are introduced into each terminal end of both alkylene chains of a 1,3-dialkylurea derivative having a biphenyl group or a naphthyl group.

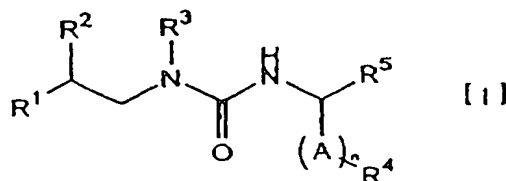
As mentioned above, various studies have been made for the 1,3-dialkylurea derivatives, but there has never been studied about an urea derivative wherein carboxyl group(s) and/or phosphonic group(s) are introduced into each terminal end of both alkylene chains and, furthermore, a group wherein a plurality of aromatic monocyclic hydrocarbons are combined or condensed is introduced into one alkylene group. It was a very interesting subject to synthesize such compounds and to examine their pharmacological effects, particularly their effects on endopeptidase 24.11.

The present inventors have paid attention to the alkylene chains of the 1,3-dialkylurea derivative, synthesized a novel urea derivative wherein carboxyl group(s) and/or phosphonic group(s) are introduced into each terminal end of both alkylene chains and, furthermore, a group wherein a plurality of aromatic monocyclic hydrocarbons are combined or condensed is introduced into one alkylene group and then studied about the pharmacological effects thereof.

As a result of the study using N-dansyl-D-alanyl-glycyl-p-nitrophenylalanyl-glycine, which is known as a substrate of endopeptidase 24.11, it has been found that the novel urea derivatives wherein carboxyl group(s) and/or phosphonic group(s) are introduced into each terminal end of both alkylene chains and, furthermore, a group wherein a plurality of aromatic monocyclic hydrocarbons are combined or condensed is introduced into one alkylene group have high inhibitory activities to endopeptidase 24.11.

## DISCLOSURE OF THE INVENTION

The present invention relates to a compound represented by the following general formula [I] and a salt thereof (hereinafter referred to as a "present compound").



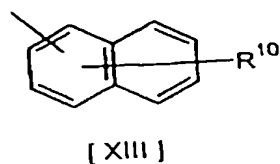
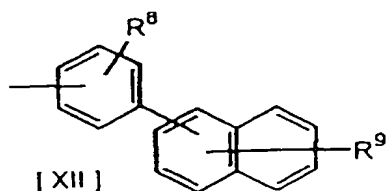
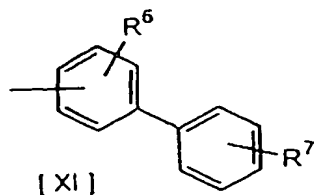
[wherein R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into an ester, an amide or a hydroxamic acid, or a phosphonic group which can be converted into an ester;

R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl lower alkoxy group, and each phenyl ring of the phenyl lower alkyl group and the phenyl lower alkoxy group can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group, and the phenyl ring of the phenyl lower alkyl group can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group or a lower alkylendioxy group;

R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into an ester, an amide or a hydroxamic acid, or a phosphonic group which can be converted into an ester;

R<sup>4</sup> represents a group represented by the following general formula [XI], [XII] or [XIII];



wherein

$R^6$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

$R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group, a phenyl group which can be substituted by a substituent or a naphthyl group which can be substituted by a substituent, and the above substituent represents a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

$R^8$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

$R^9$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group, a phenyl group which can be substituted by a substituent or a naphthyl group which can be substituted by a substituent, and the above substituent represents a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

$R^{10}$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group, a phenyl group which can be substituted by a substituent or a naphthyl group which can be substituted by a substituent, and the above substituent represents a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

"A" represents a lower alkylene group;

"n" represents 0 or 1.

The same shall be applied hereinafter.]

The groups defined above will be described in detail.

Examples of the halogen atom include fluorine, chlorine, bromine and iodine. Examples of the lower alkyl include straight-chain or branched alkyl having 1 to 6 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, hexyl, isopropyl, isobutyl, isopentyl, tert-butyl or (dimethyl)ethyl. Examples of the lower alkoxy include straight-chain or branched alkoxy having 1 to 6 carbon atoms, such as methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, hexyloxy, isopropoxy or tert-butoxy. Examples of the lower alkylenedioxy include alkylenedioxy wherein a straight-chain or branched alkylene having 1 to 6 carbon atoms is present between two oxygen atoms, such as methylenedioxy, ethylenedioxy, (dimethyl)methylenedioxy or (diethyl)methylenedioxy.

Examples of the ester of carboxylic acid include those which are normally used as the ester of carboxylic acid, for example, lower alkyl ester such as methyl ester, ethyl ester, butyl ester, hexyl ester, isopropyl ester, isobutyl ester or tert-butyl ester; lower alkanoylamino-lower alkyl ester such as acetaminomethyl ester, acetylaminomethyl ester, propionylaminomethyl ester or propionylaminomethyl ester; phenyl lower alkyl ester such as benzyl ester; phenyl lower alkyl ester such as benzyl ester; phenyl ester, methoxyphenyl ester, acetamidophenyl ester, indanyl ester and the like. Examples of the lower alkanoyl include straight-chain or branched alkanoyl having 2 to 6 carbon atoms, such as acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, isobutyryl, isovaleryl or pivaloyl. Examples of the ester of phosphonic acid include those which are used as the ester of phosphonic acid, such as methyl ester, ethyl ester, hexyl ester, isopropyl ester or tert-butyl

ester. Examples of the amide include those which are normally used as the amide of carboxylic acid, such as amide with ammonia, amide with a lower alkylamine (e.g. methylamine, dimethylamine, ethylamine, etc.) or amide with a phenyl lower alkylamine (e.g. benzylamine, etc.).

The salts of the present compound may be any pharmaceutically acceptable salt, and is not specifically limited. Examples thereof include a salt with an inorganic acid (e.g. hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, etc.), a salt with an alkaline metal or an alkaline earth metal (e.g. sodium, potassium, calcium, etc.), an ammonium salt, and a salt with an organic amine (e.g. diethylamine, triethanolamine, etc.).

By the way, in the compound used as a drug, for the purpose of promoting absorption and improving long activity in the living body and stabilizing in preparation, formation of a prodrug (e.g. esterification of a carboxylic acid) and a method of using the derivative thereof as a synthesis intermediate are used as production means. Accordingly, the carboxyl group can also be converted into the form of the ester or amide as a general-purpose derivative of the carboxylic acid in the present invention.

Among the present compounds, preferred examples include the followings.

Compound (a) of the above general formula [I] wherein  $R^1$  and  $R^5$  are the same or different and represent a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a lower alkylamine or a phenyl lower alkylamine; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester; and each phenyl ring of the phenyl lower alkyl ester, the phenyl ester and the phenyl lower alkylamine can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group or a lower alkanoylamino group;  $R^2$  represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl lower alkoxy group, and each phenyl ring of the phenyl lower alkyl group and the phenyl lower alkoxy group can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;  $R^3$  represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group, and the phenyl ring of the phenyl lower alkyl group can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group or a lower alkylenedioxy group;  $R^4$  represents a group represented by the above general formula [XI], [XII] or [XIII] (wherein  $R^6$  and  $R^8$  are the same or different and represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;  $R^7$ ,  $R^9$  and  $R^{10}$  are the same or different and represent a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group, a phenyl group which can be substituted by a substituent or a naphthyl group which can be substituted by a substituent, and the above substituent represents a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group); "A" represents a lower alkylene group; and "n" represents 0 or 1, and salts thereof.

Among those belonging to the compound (a) and salts thereof, the following compounds are particularly preferred.

A compound wherein, in the compound (a),  $R^4$  represents a group represented by the above general formula [XI], [XII] or [XIII] (wherein  $R^6$  represents a hydrogen atom or a nitro group;  $R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group or a phenyl group;  $R^8$  and  $R^9$  each represents a hydrogen atom; and  $R^{10}$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group), and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a),  $R^4$  represents a group represented by the above general formula [XI], [XII] or [XIII] (wherein  $R^6$  represents a hydrogen atom or a nitro group;  $R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl group;  $R^8$  and  $R^9$  each represents a hydrogen atom; and  $R^{10}$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group), and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a),  $R^4$  represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a chlorobiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a nitrobiphenyl group, a terphenyl group, a naphthylphenyl group, a naphthyl group, a bromonaphthyl group or a methoxynaphthyl group, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a),  $R^4$  represents a group represented by the above general formula [XI] or [XIII] (wherein  $R^6$  represents a hydrogen atom;  $R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkoxy group or a phenyl group; and  $R^{10}$  represents a hydrogen atom or a lower alkoxy group), and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a),  $R^4$  represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a terphenyl group, a naphthyl group or a methoxynaphthyl group, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a),  $R^3$  represents a lower alkyl group, particularly an isobutyl group or a phenyl lower alkyl group, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a),  $R^2$  represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl lower alkyl group, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a),  $R^2$  represents a hydrogen atom, an isopentyl group, a benzyl group, a phenethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group or a benzyloxy group, and salts thereof.



A compound wherein, in the compound (a), R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into an amide with ammonia; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester; and R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into an amide with ammonia; or a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester; and R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester or a lower alkanoylamino-phenyl ester, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into an ethyl ester, a butyl ester, an isopropyl ester, an isobutyl ester, a tert-butyl ester, an acetamidoethyl ester, a benzyl ester, a methoxyphenyl ester, an acetamidophenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into an ethyl ester; and R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a methyl ester, a benzyl ester or an acetamidophenyl ester, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester or an indanyl ester; and R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester or a phenyl lower alkyl ester, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into an ethyl ester, a butyl ester, an isopropyl ester, an isobutyl ester, a tert-butyl ester, a benzyl ester, a methoxyphenyl ester or an indanyl ester; and R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a methyl ester or a benzyl ester, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group; and R<sup>4</sup> represents a group represented by the above general formula [XI], [XII] or [XIII] (wherein R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a nitro group; R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group or a phenyl group; R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> each represents a hydrogen atom; and R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group), and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group; and R<sup>4</sup> represents a group represented by the above general formula [XI], [XII] or [XIII] (wherein R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a nitro group; R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl group; R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> each represents a hydrogen atom; and R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group), and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>3</sup> represents an isobutyl group; and R<sup>4</sup> represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a chlorobiphenyl group, methylbiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a nitrobiphenyl group, a terphenyl group, a naphthylphenyl group, a naphthyl group, a bromonaphthyl group or a methoxynaphthyl group, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group; and R<sup>4</sup> represents a group represented by the above general formula [XI] or [XIII] (wherein R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom; R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkoxy group or a phenyl group; and R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkoxy group), and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>3</sup> represents an isobutyl group; and R<sup>4</sup> represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a terphenyl group, a naphthyl group or a methoxynaphthyl group, and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl lower alkoxy group; R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group; and R<sup>4</sup> represents a group represented by the above general formula [XI], [XII] or [XIII] (wherein R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a nitro group; R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group or a phenyl group; R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> each represents a hydrogen atom; and R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group), and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group or a phenyl lower alkoxy group; R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group; and R<sup>4</sup> represents a group represented by the above general formula [XI], [XII] or [XIII] (wherein R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a nitro group; R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl group; R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> each represents a hydrogen atom; and R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group), and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (a), R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, an isopentyl group, a benzyl group, a

phenethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group or a benzyloxy group; R<sup>3</sup> represents an isobutyl group; and R<sup>4</sup> represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a chlorobiphenyl group, a methylbiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a nitrobiphenyl group, a terphenyl group, a naphthylphenyl group, a naphthyl group, a bromonaphthyl group or a methoxynaphthyl group, and salts thereof.

5 A compound wherein, in the compound (a), R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group or a phenyl lower alkoxy group; R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group; and R<sup>4</sup> represents a group represented by the above general formula [XI] or [XIII] (wherein R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom; R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkoxy group or a phenyl group; and R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkoxy group), and salts thereof.

10 A compound wherein, in the compound (a), R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, an isopentyl group, a benzyl group, a phenethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group or a benzyloxy group; R<sup>3</sup> represents an isobutyl group; and R<sup>4</sup> represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a terphenyl group, a naphthyl group or a methoxynaphthyl group, and salts thereof.

Preferred examples of the present compound include the followings.

15 Compound (b) of the above general formula [I] wherein R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into an amide with ammonia; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester; R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, phenyl lower alkyl group, lower alkoxy group or  
20 a phenyl lower alkoxy group; R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group; R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into an amide with ammonia; or a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; R<sup>4</sup> represents a group represented by the above general formula [XI], [XII] or [XIII] (wherein R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom  
25 or a nitro group; R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group or a phenyl group; R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> each represents a hydrogen atom; and R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group); "A" represents a lower alkylene group; and "n" represents 1, and salts thereof.

30 Compound (c) of the above general formula [I] wherein R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester; R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, phenyl lower alkyl group or a phenyl lower alkoxy group; R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group; R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester or a lower alkanoylamino-phenyl  
35 ester; R<sup>4</sup> represents a group represented by the above general formula [XI], [XII] or [XIII] (wherein R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a nitro group; R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl group; R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> each represents a hydrogen atom; and R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group); "A" represents a lower alkylene group; and "n" represents 1, and salts thereof.

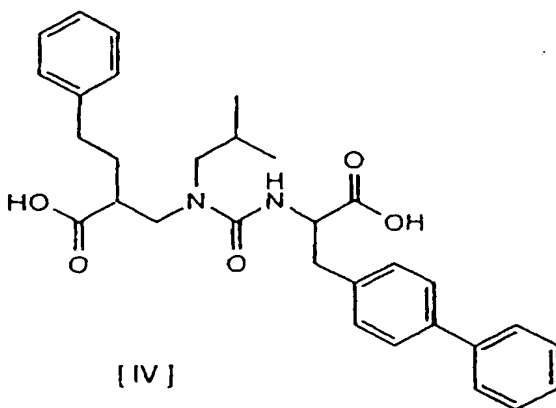
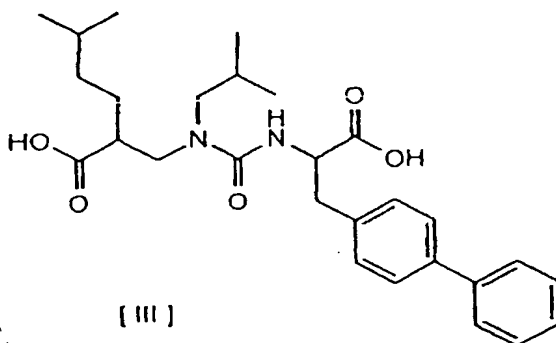
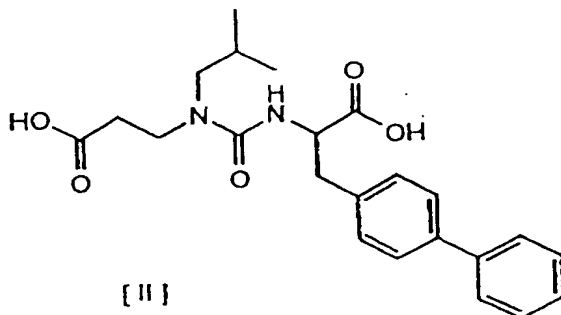
40 A compound wherein, in the compound (c), R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into an ethyl ester, a butyl ester, an isopropyl ester, an isobutyl ester, a tert-butyl ester, an acetamidoethyl ester, a benzyl ester, a methoxyphenyl ester, an acetamidophenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into an ethyl ester; R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, an isopentyl group, a benzyl group, a phenethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group or a benzyloxy group; R<sup>3</sup> represents an isobutyl group; R<sup>4</sup> represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a chlorobiphenyl group, a methylbiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a nitrobiphenyl group, a terphenyl group, a naphthylphenyl  
45 group, a naphthyl group, a bromonaphthyl group or a methoxynaphthyl group; R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a methyl ester, a benzyl ester or an acetamidophenyl ester; and "A" represents a methylene group, and salts thereof.

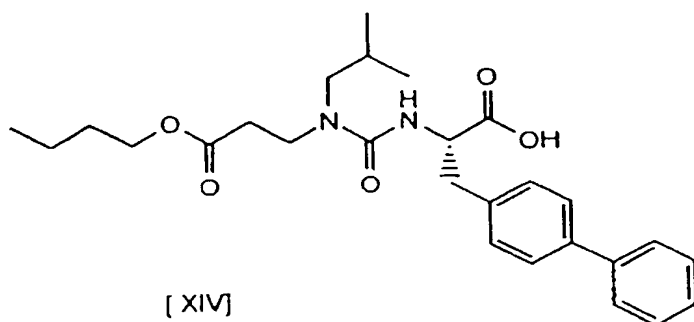
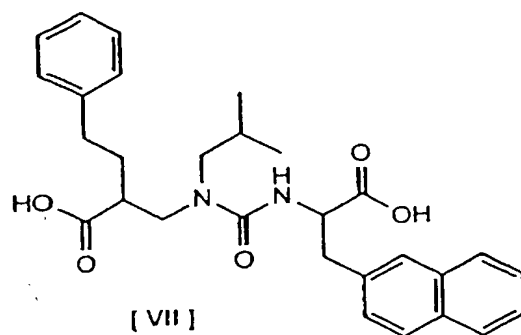
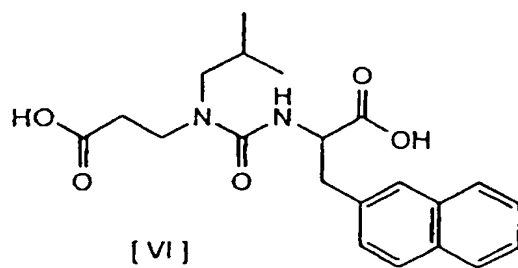
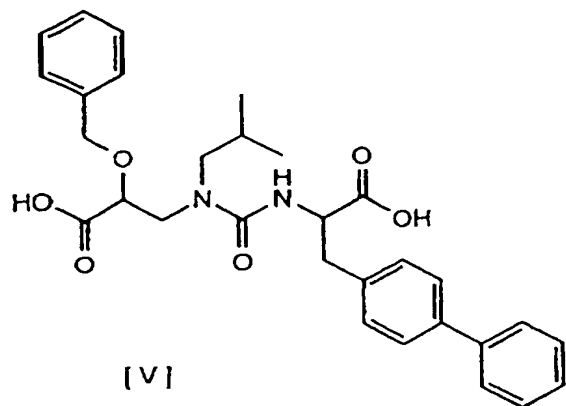
50 Compound (d) of the above general formula [I] wherein R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester or an indanyl ester; R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group or a phenyl lower alkoxy group; R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group; R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester or a phenyl lower alkyl ester; and R<sup>4</sup> represents a group represented by the above general formula [XI] or [XIII] (wherein R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom; R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkoxy group or a phenyl group; R<sup>10</sup> represents a hydrogen  
55 atom or a lower alkoxy group; "A" represents a lower alkylene group; and "n" represents 1), and salts thereof.

A compound wherein, in the compound (d), R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into an ethyl ester, a butyl ester, an isopropyl ester, an isobutyl ester, a tert-butyl ester, a benzyl ester, a methoxyphenyl ester or an indanyl ester; R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, an isopentyl group, a benzyl group, a phenethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group or a benzyloxy group; R<sup>3</sup> represents an isobutyl group; R<sup>4</sup> represents a biphenyl group, a

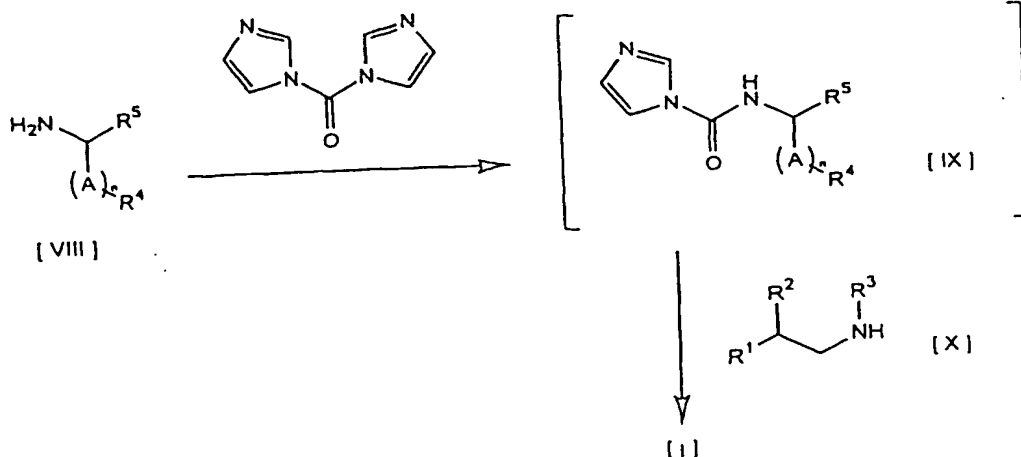
fluorobiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a terphenyl group, a naphthyl group or a methoxynaphthyl group; R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a methyl ester or a benzyl ester; and "A" represents a methylene group, and salts thereof.

Preferred examples of the present compound include 3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionic acid (formula [II] described hereinafter), 3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-carboxy-5-methylhexyl)-3-isobutylureido]propionic acid (formula [III] described hereinafter), 3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-carboxy-4-phenylbutyl)-3-isobutylureido]propionic acid (formula [IV] described hereinafter), 2-[3-(2-benzyloxy-2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (formula [V] described hereinafter), 2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (formula [VI] described hereinafter), 2-[3-(2-carboxy-4-phenylbutyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (formula [VII] described hereinafter), salts thereof, single diastereo isomers thereof, optical isomers thereof and, furthermore, (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-butoxycarbonyl)-3-isobutylureido]propionic acid (formula [XIV] described hereinafter) and salts thereof.





The typical synthesis method of the present compound will be shown hereinafter.



This method comprises reacting a compound represented by the general formula [VIII] with 1,1'-carbonyldiimidazole in the presence of a base such as imidazole to lead to a compound of the general formula [IX], reacting the resultant compound with a compound of the general formula [X] to form an urea, thereby obtaining the present compound (general formula [I]). Incidentally, some of the compound represented by the general formula [VIII] can be synthesized from tyrosine by a method reported by Shieh et al. (J. Org. Chem., 57, 379-381 (1992)), or synthesized through an azide body using a method reported by Evans et al. (J. Am. Chem. Soc., 109, 6881-6883 (1987)).

If necessary, the carboxyl group can be converted into an ester or an amide by using a conventional method. To the contrary, the ester or amide can be hydrolyzed by using a conventional method, to form a carboxylic acid.

If necessary, the carboxyl group can be converted into an ester or an amide and the phosphonic group can be converted into an ester by using a conventional method. To the contrary, the ester or amide can be hydrolyzed by using a conventional method, to form a carboxylic acid or a phosphonic acid.

The compound obtained by the above method can be converted into the salts described above by a conventional method.

Diastereo isomers and optical isomers are present in the compound represented by the general formula [I], and they are included in the present invention. When using an optically active raw material, a single diastereo isomer and a single optical isomer are obtained. On the other hand, when using a racemic body as the raw material, each isomer can be separated by using a conventional method, for example, a method of using a reagent for optical resolution. The present compound may take the form of a hydrate.

In order to examine the utility of the present compound, studies were made on an action of the present compound to endopeptidase 24.11. The details will be shown at the item of the pharmacological test described hereinafter. N-Dansyl-D-alanylglycyl-p-nitrophenylalanyl-glycine known as a substrate of endopeptidase 24.11 was used in the study. As a result, the present compound exhibited strong inhibition activity to endopeptidase 24.11.

Endopeptidase 24.11, which is one of neutral endopeptidases, is an enzyme which exists in the living body and is concerned in various biofunctions. It has already been reported that the compounds inhibiting endopeptidase 24.11 increase total urine volume, urinary sodium excretion, urinary ANP excretion and urinary cyclic GMP excretion in heart failure models (J. Cardiovasc. Pharmacol., 19, 635-640 (1992), J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 872-883 (1993)), that they exhibit a hypotensive effect in hypertensive models (J. Pharmacol. Exp. Ther., 265, 1339-1347 (1993)), that they increase urinary sodium excretion in models with renal ablation (Circ. Res., 65, 640-646 (1989), that they exhibit an effect of improvement of acute diarrhea (Gut, 33, 753-758 (1992)), and that they exhibit an analgesic effect (Nature, 288, 286-288 (1980). It has also been reported that bombesin which reduces food intake (J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 1495-1498 (1993)) is hydrolysed by endopeptidase 24.11 (Proc. Natl. Acad. Sci., 88, 10662-10666 (1991)), and that an endopeptidase 24.11 activity in blood and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis is distinctly high (Rheumatol. Int., 13, 1-4 (1993)). Therefore, the compounds inhibiting endopeptidase 24.11 are expected to have wide medical uses as therapeutic agents for cardiovascular diseases such as heart failure and hypertension, renal diseases such as renal failure, gastroenteric disorders such as diarrhea and hyperchlorhydria, endocrine and metabolic diseases such as obesity, and autoimmune diseases such as rheumatic disease, and as analgesics for pains such as myosalgia and migraine.

As mentioned above, the present compound exhibits the excellent inhibitory effect on endopeptidase 24.11 and is useful for various diseases in which endopeptidase 24.11 is concerned.

In addition, studying an effect of the present compound on the angiotensine-converting enzyme, an excellent inhibitory activity was observed. This result suggests that the present compound is particularly useful as therapeutic agents for cardiovascular disease such as heart failure and hypertension.

The present compound can be administered orally or parenterally. Examples of dosage forms are tablet, capsule, granule, powder, injection, etc. The present compound can be formulated into preparations by the conventional methods. For example, oral preparations such as a tablet, a capsule, granule and powder can be produced by adding optionally diluent such as lactose, crystalline cellulose or starch; lubricant such as magnesium stearate or talc; binder such as hydroxypropylcellulose or polyvinyl pyrrolidone; a disintegrator such as calcium carboxymethylcellulose or low-substituted hydroxypropylmethylcellulose; coating agent such as hydroxypropylmethylcellulose, macrogol or silicone resin.

The dose of the present compound can be selected suitably according to the symptom, age, dosage form and the like. In case of the oral preparation, the present compound may be administered 1 to several times per day with a dairy dose of 0.1 to 6000 mg, preferably 1 to 600 mg.

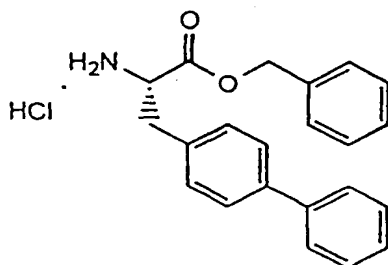
#### BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

Examples of preparations and formulations of the compounds of the invention are shown below. These examples do not limit the scope of the invention, but are intended to make the invention more clearly understandable.

#### Preparation of Compounds

##### Reference Example 1

Benzyl (2S)-2-amino-3-(4-biphenyl)propionate hydrochloride (reference compound No. 1-1)



1) To a solution of N-tert.-butoxycarbonyl-L-tyrosine benzyl ester (1.0 g) in methylene chloride (4.2 ml) is added pyridine (1.1 ml), and the mixture is stirred. To the reaction mixture is added trifluoromethanesulfonic anhydride (0.52 ml) under ice-cooling. The mixture is further stirred for one hour under ice-cooling. To the reaction mixture is added water, and the whole is extracted with methylene chloride. The organic layer is sequentially washed with 0.1 N sodium hydroxide and a 10% aqueous citric acid solution, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 994 mg (73.1%) of N-tert.-butoxycarbonyl-(4-trifluoromethanesulfonyloxy)-L-phenylalanine benzyl ester.

mp 60.0-60.9°C

$[\alpha]_D^{20}$  -10.8° (c=1.0, methanol)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) 3402, 2984, 1743, 1690, 1521, 1424, 1250, 1201, 1143, 1012, 902, 639

2) To a solution of N-tert.-butoxycarbonyl-(4-trifluoromethanesulfonyloxy)-L-phenylalanine benzyl ester (900 mg), phenylboric acid (435 mg) and potassium carbonate (370 mg) in toluene (18 ml) is added tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (50 mg) under a nitrogen atmosphere. The mixture is stirred at 85°C for two hours. After cooling, to the reaction mixture is added water, and the whole is extracted with ethyl acetate. The organic layer is sequentially washed with a saturated sodium bicarbonate solution, a 10% aqueous citric acid solution and a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 553 mg (71.6%) of benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-tert.-

butoxycarbonylaminopropionate.

mp 98.3-100.1°C

$[\alpha]_D^{20}$  -8.2° (c=0.52, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2983, 1747, 1684, 1514, 1488, 1250, 1168, 1008, 763, 695

3) To a solution of benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-tert.-butoxycarbonylaminopropionate (500 mg) in ethyl acetate (2.3 ml) is added 4.1 N hydrochloric acid/ethyl acetate (2.8 ml). The mixture is stirred at room temperature for two hours and 40 minutes. The reaction mixture is concentrated in vacuo to give 378 mg (88.6%) of the titled compound (reference compound No. 1-1). mp 235.0-236.2°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -22.0° (c=1.0, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3152, 2798, 2673, 1746, 1606, 1492, 1372, 1233, 1194, 761, 696

The following compounds can be prepared by a method similar to Reference Example 1.

- Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(4'-fluoro)biphenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-2)

mp 244.0-245.5°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -19.2° (c=1.0, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3155, 3000, 2800, 2009, 1746, 1607, 1493, 1233, 1194, 1158, 823, 803, 747, 699, 567, 548

- Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(4'-chloro)biphenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-3)

mp 225.0-228.5°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -15.8° (c=0.36, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2850, 1746, 1486, 1372, 1234, 1142, 1095, 940

- Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(4'-methyl)biphenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-4)

mp 240°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -22.1° (c=0.98, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3145, 2797, 1747, 1493, 1372, 1234, 1194, 802, 697

- Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(3'-methoxy)biphenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-5)

mp 213.0-214.5°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -17.9° (c=1.0, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3149, 2834, 1749, 1608, 1496, 1406, 1219, 1141, 1058

- Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(2'-methoxy)biphenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-6)

mp 183.0-189.5°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -18.3° (c=0.48, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3155, 2849, 2646, 1737, 1496, 1435, 1262, 1231, 1205

- Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(2-nitro)biphenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-7)

mp 100°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -15.5° (c=0.98, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3406, 3299, 2865, 1749, 1530, 1347, 1235, 757, 694

- Benzyl (2RS)-2-amino-3-(3-biphenyl)propionate hydrochloride (reference compound No. 1-8)

mp 117.0-121.5°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2863, 1964, 1744, 1575, 1506, 1227

- Benzyl(2S)-2-amino-3-(1, 1':4', 1''-terphenyl-4-yl)propionate hydrochloride (reference compound No. 1-9)

mp 280°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -6.5° (c=0.32, dimethyl sulfoxide)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3148, 3003, 2801, 2676, 1746, 1493, 1372, 1233, 761, 697

- 5 • Benzyl (2S)-2-amino-3-(1, 1':2', 1''-terphenyl-4-yl)propionate hydrochloride (reference compound No. 1-10)

mp 167.0-168.2°C

$[\alpha]_D^{20}$  +2.6° (c=1.1, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3397, 2912, 2000, 1744, 1641, 1590, 1499, 1259, 748, 739

- 10 • Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(2-naphthyl)phenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-11)

mp 222.0-223.0°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -23.6° (c=1.0, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3148, 2852, 1747, 1492, 1371, 1233, 940, 840, 802, 745, 697

- 15 • Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(1-naphthyl)phenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-12)

mp 169.2-170.5°C

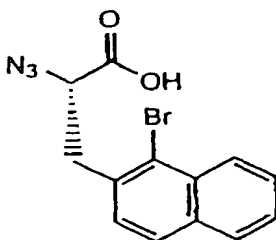
$[\alpha]_D^{20}$  -15.3° (c=1.0, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3149, 2856, 2012, 1747, 1514, 1490, 1375, 1239, 1199, 792, 698

- 20 • Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(4'-methyl-2-nitro)biphenyl] propionate hydrochloride (reference compound No. 1-13)
- 25 • Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(4'-hydroxy)biphenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-14)
- Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(4'-methoxy)biphenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-15)
- Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(4'-nitro)biphenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-16)
- Benzyl (2S)-2-amino-3-[4-(3'-nitro)biphenyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 1-17)

#### Reference Example 2

- 30 (2S)-2-Azido-3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionic acid (reference compound No. 2-1)



- 45 1) To a solution of N-ethyl-diisopropylamine (560  $\mu\text{l}$ ) and pivaloyl chloride (340  $\mu\text{l}$ ) in tetrahydrofuran (3 ml) is added a solution of 3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionic acid (1.0 g) in tetrahydrofuran (4 ml) dropwise while stirring under a nitrogen atmosphere and dryice-cooling. The mixture is further stirred under ice-cooling for one hour. To a solution of 4-benzyloxazolidine-2-one (478 mg) in tetrahydrofuran (10 ml) is added 1.6 M n-butyl lithium/hexane (1.69 ml) dropwise while stirring under a nitrogen atmosphere and dryice-cooling. The mixture is further stirred under dryice-cooling for 25 minutes. To the latter reaction mixture is added the former reaction mixture dropwise while stirring under a nitrogen atmosphere and dryice-cooling. The mixture is further stirred under ice-cooling for 75 minutes. To the reaction mixture is added water, and the obtained mixture is concentrated in vacuo. To the oily residue is added water, and the whole is extracted with diethyl ether. The organic layer is washed with a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo to give 907 mg (77%) of (4S)-4-benzyl-3-[3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionyl]oxazolidine-2-one.

mp 101.7-103.5°C

$[\alpha]_D^{20}$  +80.4° (c=0.17, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2995, 1781, 1699, 1390, 1205, 823, 804, 766, 741



2) To a solution of (4S)-4-benzyl-3-[3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionyl]oxazolidine-2-one (877 mg) in tetrahydrofuran (30 ml) are added 0.5 M potassium hexamethyldisilylazide/toluene (4.2 ml) and a solution of 2, 4, 6-triisopropylbenzenesulfonylazide (774 mg) in tetrahydrofuran (3 ml) under a nitrogen atmosphere and dry ice-cooling. The mixture is stirred for two minutes. To the reaction mixture is added acetic acid (527  $\mu$ l) and the mixture is stirred at 35-40°C for 30 minutes. The reaction mixture is extracted with methylene chloride. The organic layer is sequentially washed with a saturated sodium bicarbonate solution and a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 902 mg (94%) of (4S)-3-[2-azido-3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionyl]-4-benzyloxazolidine-2-one as amorphous powder.

$[\alpha]_D^{20} +80.6^\circ$  (c=1.0, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3304, 3028, 2963, 2108, 1781, 1704, 1390, 1212, 1111, 811, 754, 702

3) To a solution of (4S)-3-[2-azido-3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionyl]-4-benzyloxazolidine-2-one (825 mg) in tetrahydrofuran (5 ml)-water (1.2 ml) is added lithium hydroxide monohydrate (124 mg) in 30% hydrogen peroxide (836  $\mu$ l) under ice-cooling. The mixture is stirred for three hours. To the reaction mixture is added 1 M sodium sulfate (836  $\mu$ l) under ice-cooling. The mixture is stirred and concentrated in vacuo. The oily residue is acidified with 6 N hydrochloric acid, and the whole is extracted with chloroform. The organic layer is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 411 mg (87%) of the titled compound (reference compound No. 2-1).

mp 84.2-91.5°C

$[\alpha]_D^{20} -85.6^\circ$  (c=1.0, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2900, 2132, 1722, 1424, 1287, 1221, 899, 806, 747

The following compound can be prepared by a method similar to Reference Example 2.

(2S)-2-Azido-3-[2-(6-methoxy)naphthyl]propionic acid (reference compound No. 2-2)

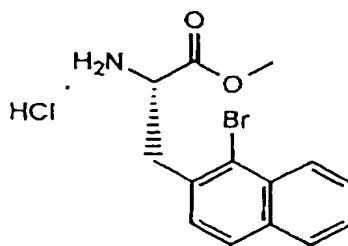
mp 111.8-115.6°C

$[\alpha]_D^{20} -48.8^\circ$  (c=0.53, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2969, 2126, 1720, 1605, 1266, 1224, 1193, 1158, 1025, 857, 818

#### Reference Example 3

Methyl (2S)-2-amino-3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionate hydrochloride (reference compound No. 3-1)



1) To a solution of (2S)-2-azido-3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionic acid (reference compound No. 2-1, 460 mg) in methanol (30 ml) is added p-toluenesulfonic acid monohydrate (273 mg). The mixture is refluxed for one hour. After cooling, the reaction mixture is concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give methyl (2S)-2-azido-3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionate.

$[\alpha]_D^{20} -45.1^\circ$  (c=1.0, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 3056, 2957, 2113, 1745, 1599, 1557, 1502, 1440, 1261, 1209, 814, 748

2) Water (39  $\mu$ l) is added to a solution of methyl (2S)-2-azido-3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionate (364 mg) and triphenylphosphine (428 mg) in tetrahydrofuran (10 ml). The mixture is stirred at room temperature for 2.5 hours. The reaction mixture is concentrated in vacuo, and the oily residue is dissolved in tetrahydrofuran (10 ml). To the

solution are added triethylamine (250  $\mu$ l) and di-tert.-butyl dicarbonate (250  $\mu$ l) under ice-cooling. The mixture is stirred at room temperature for two hours and refluxed for three hours. The reaction mixture is concentrated in vacuo. To the oily residue is added a 10% aqueous citric acid solution, and the whole is extracted with ethyl acetate. The organic layer is sequentially washed with water and a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give methyl (2S)-3-[2-(1-bromo)naphthyl]-2-tert.-butoxycarbonylaminopropionate. The compound is dissolved in 4.1 N hydrochloric acid/ethyl acetate (3 ml). The solution is stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is concentrated in vacuo to give 71 mg (19%) of the titled compound (reference compound No. 3-1).

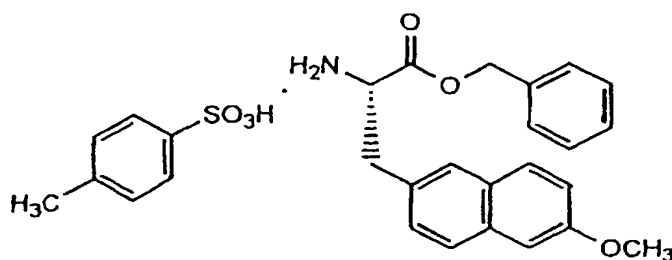
mp 208-213°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -35.6° (c=0.047, dimethyl sulfoxide)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3381, 2949, 2828, 2631, 2031, 1750, 1502, 1445, 1234, 742

#### Reference Example 4

Benzyl (2S)-2-amino-3-[2-(6-methoxy)naphthyl]propionate p-toluenesulfonate (reference compound No. 4-1)



To a solution of (2S)-2-azido-3-[2-(6-methoxy)naphthyl]propionic acid (reference compound No. 2-2, 495 mg) in tetrahydrofuran (20 ml)-1 N hydrochloric acid (3 ml) is added 5% palladium on activated carbon (50 mg) under a nitrogen atmosphere. The mixture is stirred under a hydrogen atmosphere for one hour and 40 minutes. The palladium on activated carbon is removed by Celite filtration and the filtrate is concentrated in vacuo. The oily residue is dissolved in benzene (18 ml). To the solution are added p-toluenesulfonic acid monohydrate (273 mg) and benzyl alcohol (3.8 ml). The mixture is refluxed for four hours. After cooling, the reaction mixture is concentrated in vacuo to give 6211 mg (67%) of the titled compound (reference compound No. 4-1).

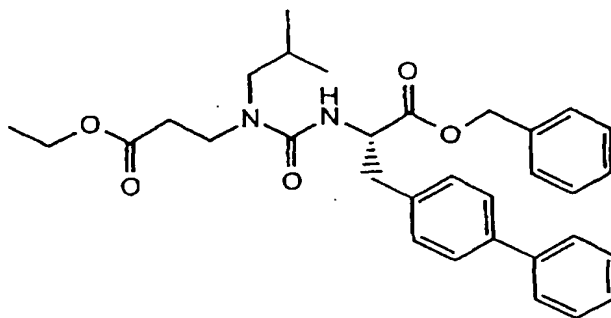
mp 193.0-198.4°C

$[\alpha]_D^{20}$  -26.2° (c=0.51, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3361, 3033, 2958, 1732, 1651, 1505, 1265, 1175, 752, 698

#### Example 1

Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-ethoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-1)



Tetrahydrofuran (14 ml) is added to a mixture of benzyl (2S)-2-amino-3-(4-biphenyl)propionate hydrochloride (ref-

reference compound No. 1-1, 1 g), 1, 1'-carbonyldiimidazole (529 mg) and imidazole (185 mg) under a nitrogen atmosphere. The mixture is stirred at room temperature for 20 minutes. To the reaction mixture is added ethyl 3-(N-isobutyl)aminopropionate hydrochloride (599 mg). The mixture is refluxed for one hour. After cooling, to the reaction mixture is added a 10% aqueous citric acid solution, and the whole is extracted with diethyl ether. The organic layer is sequentially washed with water and a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 1.42 g (98%) of the titled compound (compound No. 1-1).

$[\alpha]_D^{20} -26.8^\circ$  (c=1.0, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3030, 2959, 2871, 1732, 1651, 1519, 1455, 1188

The following compounds can be prepared by a method similar to Example 1.

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-tert.-butoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-2)

$[\alpha]_D^{20} -23.9^\circ$  (c=0.98, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3029, 2961, 1726, 1644, 1519, 1487, 1455

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-3)

$[\alpha]_D^{20} -29.9^\circ$  (c=0.29, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3447, 3030, 2958, 1733, 1651, 1516, 1487, 1386, 1259, 1173, 756, 698

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-tert.-butoxycarbonyl-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-4)

$[\alpha]_D^{20} -19.4^\circ$  (c=1.1, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 3359, 2957, 2869, 1723, 1651, 1511, 1152, 1008, 846, 757, 698

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-tert.-butoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-5)

$[\alpha]_D^{20} -11.6^\circ$  (c=0.52, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 3360, 2961, 1724, 1650, 1514, 1455, 1368, 1253, 1152

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-6)

$[\alpha]_D^{20} -23.2^\circ$  (c=0.53, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3447, 2957, 1729, 1650, 1513, 1454, 1256, 1185, 757, 698

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-tert.-butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-7)

$[\alpha]_D^{20} -21.2^\circ$  (c=1.0, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 3358, 2959, 1723, 1650, 1511, 1454, 1256, 1150, 757, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-8)

$[\alpha]_D^{20} -20.3^\circ$  (c=0.049, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 3029, 2956, 1733, 1653, 1509, 1454, 1385, 1174, 754, 698

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-tert.-butoxycarbonyl-5-phenylpentyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-9)

$[\alpha]_D^{20} -29.5^\circ$  (c=0.073, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3366, 3028, 2958, 1722, 1651, 1505, 1367, 1152, 758, 698

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-tert.-butoxycarbonyl-6-phenylhexyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-10)

$[\alpha]_D^{20} -20.1^\circ$  (c=0.63, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3363, 2933, 1723, 1652, 1510, 1367, 1153, 756, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxy-2-benzyloxycarbonylethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-11)

$[\alpha]_D^{20} -15.2^\circ$  (c=1.0, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3342, 2957, 1742, 1657, 1514, 1455, 1251, 1172, 1114, 754, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-fluoro)biphenyl]propionate (compound No. 1-12)

$[\alpha]_D^{20} -27.9^\circ$  (c=0.48, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3359, 3032, 2958, 1736, 1650, 1498, 1455, 1386, 1173, 1008, 819, 752, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-chloro)biphenyl]propionate (compound No. 1-13)

$[\alpha]_D^{20} -17.8^\circ$  (c=0.29, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3789, 3659, 2960, 1732, 1651, 1504, 1486, 1215, 1142, 1006

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methyl)biphenyl]propionate (compound No. 1-14)

$[\alpha]_D^{20} -28.3^\circ$  (c=1.4, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3447, 3030, 2958, 1731, 1645, 1501, 1182, 910, 809, 734, 699

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(3'-methoxy)biphenyl]propionate (compound No. 1-15)
- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(2'-methoxy)biphenyl]propionate (compound No. 1-16)

$[\alpha]_D^{20} -15.4^\circ$  (c=0.74, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3360, 3065, 2959, 1731, 1649, 1516, 1455, 1179

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(2-nitro)biphenyl]propionate (compound No. 1-17)

$[\alpha]_D^{20} -38.6^\circ$  (c=0.093, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 1732, 1644, 1531, 1359, 1175, 756, 699

- Benzyl (2RS)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(3-biphenyl)propionate (compound No. 1-18)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3364, 2957, 1734, 1648, 1512, 1173, 755, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(1, 1':4', 1''-terphenyl-4-yl)propionate (compound No. 1-19)

mp 96.0-99.0°C

$[\alpha]_D^{20} -20.1^\circ$  (c=0.51, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 2954, 1734, 1626, 1519, 1366, 1291

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(1, 1':2', 1''-terphenyl-4-yl)propionate (compound No. 1-20)

$[\alpha]_D^{20}$  -17.8° (c=0.67, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 3032, 2958, 2362, 1733, 1651, 1514, 1475, 1386, 746, 699

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(2-naphthyl)phenyl]propionate (compound No. 1-21)

$[\alpha]_D^{20}$  -22.5° (c=0.48, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3032, 2958, 1735, 1651, 1502, 1173, 751, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(1-naphthyl)phenyl]propionate (compound No. 1-22)

$[\alpha]_D^{20}$  -28.3° (c=0.17, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 2957, 1732, 1644, 1514, 1455, 1386, 1173, 779, 697

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-ethoxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-23)

$[\alpha]_D^{20}$  -28.7° (c=0.98, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 2959, 1732, 1651, 1510, 1455, 1377, 1342, 1186, 747, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-24)

$[\alpha]_D^{20}$  -24.1° (c=1.1, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3355, 2957, 1735, 1649, 1509, 1172

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-25)

- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-tert.-butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-26)

$[\alpha]_D^{20}$  -20.5° (c=0.50, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 3361, 2958, 1718, 1653, 1507, 1454, 1367, 1150, 747, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxy-2-benzyloxycarbonylethyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-27)

$[\alpha]_D^{20}$  -21.8° (c=0.98, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3343, 3062, 2958, 1742, 1651, 1511, 1455, 1175, 1115

- Methyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionate (compound No. 1-28)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3366, 2955, 1732, 1644, 1519, 1176, 1074, 1029, 1002, 816, 750, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-[2-(6-methoxy)naphthyl]propionate (compound No. 1-29)

$[\alpha]_D^{20}$  -26.2° (c=0.51, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3361, 3033, 2958, 1732, 1651, 1607, 1505, 1265, 1175, 853, 753, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(1-naphthyl)propionate (compound No. 1-30)

$[\alpha]_D^{20}$  -32.5° (c=1.0, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2958, 1736, 1650, 1511, 1455, 1386, 1174, 753, 698

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-diethoxyphosphonyl)ethyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-31)

$[\alpha]_D^{20}$  -18.5° (c=1.0, chloroform)

IR (film, cm<sup>-1</sup>) 3349, 3030, 2959, 2358, 1741, 1644, 1520, 1487, 1408, 1388, 1368, 1186, 1028, 970, 759, 698

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

- Ethyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-tert.-butoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-32)
- tert.-Butyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-ethoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-33)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonylpropyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-34)
- tert.-Butyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-ethoxycarbonyl-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-35)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-2-methoxyethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-36)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-2-isobutoxyethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-37)
- tert.-Butyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-38)
- Ethyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-tert.-butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-39)
- Ethyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-40)
- tert.-Butyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-41)
- tert.-Butyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-42)
- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methyl-2-nitro)biphenyl]propionate (compound No. 1-43)
- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-hydroxy)biphenyl]propionate (compound No. 1-44)
- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methoxy)biphenyl]propionate (compound No. 1-45)
- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-nitro)biphenyl]propionate (compound No. 1-46)
- Benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(3'-nitro)biphenyl]propionate (compound No. 1-47)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-fluoro)biphenyl]propionate (compound No. 1-48)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-chloro)biphenyl]propionate (compound No. 1-49)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methyl)biphenyl]propionate (compound No. 1-50)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methyl-2-nitro)biphenyl]propionate (compound No. 1-51)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-hydroxy)biphenyl]propionate (compound No. 1-52)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methoxy)biphenyl]propionate (compound No. 1-53)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(3'-methoxy)biphenyl]propionate (compound No. 1-54)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(2'-methoxy)biphenyl]propionate (compound No. 1-55)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-nitro)biphenyl]propionate (compound No. 1-56)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(3'-nitro)biphenyl]propionate (compound No. 1-57)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(2-nitro)biphenyl]propionate (compound No. 1-58)
- Benzyl (2RS)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(3-biphenyl)propionate (compound No. 1-59)

pound No. 1-59)

- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(1, 1':4', 1''-terphenyl-4-yl)propionate (compound No. 1-60)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(1, 1':2', 1''-terphenyl-4-yl)propionate (compound No. 1-61)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(2-naphthyl)phenyl]propionate (compound No. 1-62)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(1-naphthyl)phenyl]propionate (compound No. 1-63)
- tert.-Butyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-64)
- Methyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[2-(1-bromo)naphthyl]propionate (compound No. 1-65)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[2-(6-methoxy)naphthyl]propionate (compound No. 1-66)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(1-naphthyl)propionate (compound No. 1-67)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-methylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-68)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-methylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-69)
- Benzyl (2S)-2-[3-benzyl-3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]ureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-70)
- Benzyl (2S)-2-[3-benzyl-3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]ureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-71)
- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-carbamoyl-4-phenylbutyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-72)
- (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl)-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionamide (compound No. 1-73)
- (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-carbamoyl-4-phenylbutyl)-3-isobutylureido]propionamide (compound No. 1-74)
- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carbamoyl-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-75)
- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carbamoyl-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-76)
- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-77)
- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionamide (compound No. 1-78)
- (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionamide (compound No. 1-79)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxy-2-carbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-80)
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-carbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-81)
- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-diethoxyphosphonyl-4-phenylbutyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-82)
- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-isobutyl-3-(2-isopropoxyloxycarbonyl-4-phenylbutyl)ureido]propionate (compound No. 1-83)

$[\alpha]_D^{20}$  -21.4° (c=0.99, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3391, 3030, 2959, 2871, 1732, 1651, 1519, 1186, 1108, 760, 697

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2S or 2R)-2-tert.-butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-84)

Single diastereomer of compound No. 1-7

Diastereomer of compound No. 1-85

$[\alpha]_D^{20}$  -20.8° (c=1.0, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 3028, 2959, 1723, 1651, 1367, 756, 698

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2R or 2S)-2-tert.-butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-85)

Single diastereomer of compound No. 1-7

Diastereomer of compound No. 1-84

$[\alpha]_D^{20}$  -17.6° (c=1.0, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3450, 3028, 2959, 1723, 1651, 1512, 1367, 757, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-(2-tert.-butoxycarbonyl-ethyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-86)

$[\alpha]_D^{20}$  -27.9° (c=1.0, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3441, 3293, 3053, 3007, 1731, 1623, 1528, 1495, 1387, 827, 753

- Benzyl (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-tert.-butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-87)

Single diastereomer of compound No. 1-26

Diastereomer of compound No. 1-88

$[\alpha]_D^{20}$  -15.2° (c=1.1, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3449, 3364, 2960, 1723, 1650, 1511, 1455, 1367, 1151, 751, 699

- Benzyl (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-tert.-butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-88)

Single diastereomer of compound No. 1-26

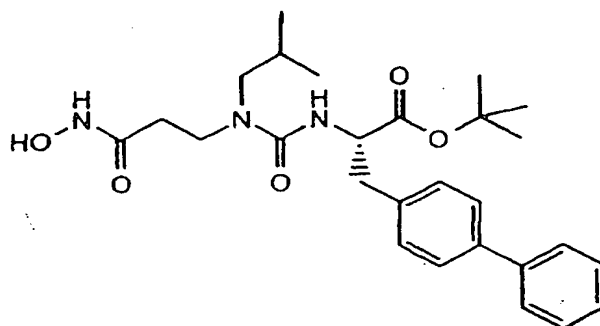
Diastereomer of compound No. 1-87

$[\alpha]_D^{20}$  -26.7° (c=0.99, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2958, 1722, 1654, 1508, 1454, 1367, 1152, 748, 699

## Example 2

tert.-Butyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-hydroxycarbamoyl-ethyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 2-1)



To a solution of hydroxyammonium chloride (1.34 g) in methanol (33 ml) is added 28% sodium methoxide/methanol (7.4 ml). The mixture is stirred at room temperature for five minutes. The reaction mixture is added to a solution of tert.-butyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-33, 7.7 g) in methanol (66 ml) under ice-cooling. The mixture is stirred under ice-cooling for 15 minutes and further at room temperature overnight. To the reaction mixture is added a 10% aqueous citric acid solution to adjust pH to 5. The resulting mixture is concentrated in vacuo to remove methanol. The obtained solution is extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with a saturated sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give the titled compound (compound No. 2-1).

The following compounds can be prepared by a method similar to Example 2.

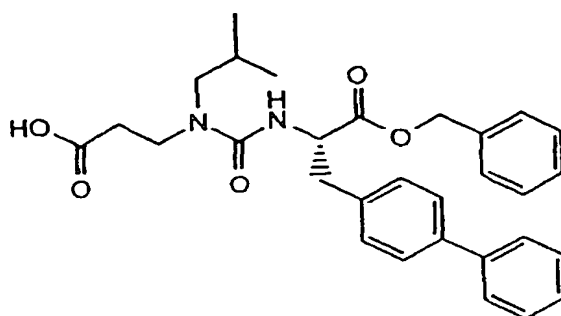
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-tert.-butoxycarbonyl-ethyl)-3-isobutylureido]propionohydroxamic acid (compound No. 2-2)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-hydroxycarbamoyl-ethyl)-3-isobutylureido]propionohydroxamic acid (compound No. 2-3)
- tert.-Butyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-hydroxycarbamoyl-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 2-4)



- tert.-Butyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-hydroxycarbamoyl-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 2-5)
- tert.-Butyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-hydroxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 2-6)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-tert.-butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionohydroxamic acid (compound No. 2-7)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-hydroxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionohydroxamic acid (compound No. 2-8)
- tert.-Butyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxy-2-hydroxycarbamoyl-ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 2-9)
- tert.-Butyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-hydroxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 2-10)

## Example 3

Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 3-1)



To benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-tert.-butoxycarbonyl-ethyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-2, 7.84 g) is added 4.0 N hydrochloric acid/dioxane (35 ml). The mixture is stirred at room temperature for 3.5 hours. The reaction mixture is concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 6.12 g (87%) of the titled compound (compound No. 3-1) as amorphous powder.

$[\alpha]_D^{20}$  -28.0° (c=0.98, methanol)  
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3029, 2959, 1731, 1615, 1523, 1487, 1451, 1190

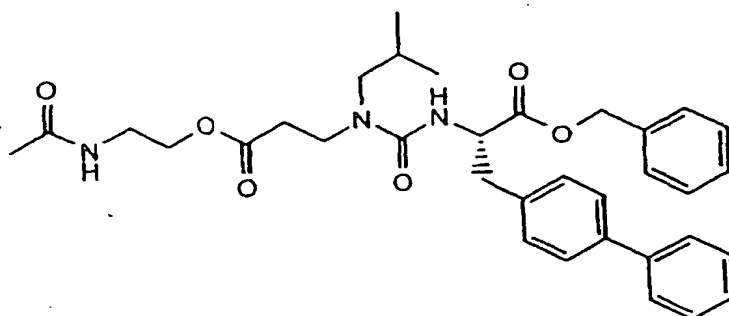
The following compounds can be prepared by a method similar to Example 3.

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 3-2)  
 $[\alpha]_D^{20}$  -24.6° (c=1.0, methanol)  
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 2958, 1732, 1614, 1519, 1455, 1190, 758, 698
- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 3-3)  
 $[\alpha]_D^{20}$  -27.0° (c=0.49, chloroform)  
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3441, 2958, 1734, 1617, 1522, 1454, 1190, 751, 699
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-phosphonyl-ethyl)-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 3-4)  
 $[\alpha]_D^{20}$  -23.6° (c=0.38, dimethyl sulfoxide)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3384, 2959, 1736, 1695, 1602, 1538, 1488, 1248, 1152, 1008, 940, 761, 689
- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 3-5)
- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 3-6)

- 6)  
 • (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 3-7)  
 • Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-5-phenylpentyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 3-8)  
 • Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-6-phenylhexyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 3-9)  
 • (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-hydroxycarbamoyl-ethyl)-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 3-10)  
 • (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionohydroxamic acid (compound No. 3-11)  
 • (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-hydroxycarbamoyl-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 3-12)  
 • (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-hydroxycarbamoyl-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 3-13)  
 • (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-hydroxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 3-14)  
 • (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionohydroxamic acid (compound No. 3-15)  
 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Benzyloxy-2-hydroxycarbamoyl-ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 3-16)  
 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Hydroxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 3-17)  
 • (2S)-2-[3-(2-Phosphonyl-ethyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 3-18)  
 • Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2S or 2R)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 3-19)  
 • Single diastereomer of compound No. 3-2  
 • Diastereomer of compound No. 3-20  
 •  $[\alpha]_D^{20}$  -21.1° (c=0.36, methanol)  
 IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 2958, 1732, 1617, 1519, 1387, 1345, 1190, 758, 698  
 • Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2R or 2S)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 3-20)  
 • Single diastereomer of compound No. 3-2  
 • Diastereomer of compound No. 3-19  
 • (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 3-21)  
 •  $[\alpha]_D^{20}$  -33.7° (c=1.0, chloroform)  
 mp 102.5-104.5°C  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3379, 2960, 1741, 1609, 1533, 1365, 1272, 1077, 953, 817, 782, 746, 695  
 • Benzyl (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 3-22)  
 • Single diastereomer of compound No. 3-3  
 • Single diastereomer of compound No. 3-23  
 •  $[\alpha]_D^{20}$  -22.8° (c=1.0, chloroform)  
 IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 3027, 2958, 1732, 1615, 1524, 1455, 1190, 751, 699  
 • Benzyl (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 3-23)  
 • Single diastereomer of compound No. 3-3  
 • Single diastereomer of compound No. 3-22  
 • Benzyl (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 3-24)  
 •  $[\alpha]_D^{20}$  -22.3° (c=1.0, chloroform)  
 IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3447, 3061, 3027, 2958, 2871, 1732, 1615, 1509, 1372, 1180, 746, 699

## Example 4

Benzyl (2S)-2-[3-[2-(2-acetamidoethoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-1)



To a solution of benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 3-1, 1.35 g), 2-acetamidoethanol (291 mg) and 4-dimethylaminopyridine (164 mg) in dichloromethane (7 ml) is added a solution of dicyclohexylcarbodiimide (665 mg) in dichloromethane (6 ml) under ice-cooling. The mixture is stirred for 30 minutes. After the reaction mixture is further stirred at room temperature for 24 hours, a precipitated insoluble matter is removed by filtration, and the filtrate is concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 1.29 g (82%) of the titled compound (compound No. 4-1).

$[\alpha]_D^{20}$  -21.1° (c=1.2, methanol)  
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308, 2959, 1735, 1636, 1521, 1279, 1177, 756, 698

The following compounds can be prepared by a method similar to Example 4.

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-isobutyl-3-[2-(2-methoxyphenoxy)carbonyl]ethyl]ureido]propionate (compound No. 4-2)

$[\alpha]_D^{20}$  -28.1° (c=1.0, methanol)  
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 3029, 2958, 2871, 2839, 1746, 1651, 1607, 1501, 1464

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[2-(5-indanyloxy)carbonyl]ethyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 4-3)

$[\alpha]_D^{20}$  -27.6° (c=1.0, methanol)  
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2957, 1748, 1648, 1513, 1145, 758, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-acetamidoethoxycarbonyl)-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-4)

$[\alpha]_D^{20}$  -20.4° (c=1.0, methanol)  
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2957, 1732, 1634, 1519, 1455, 1260, 1171, 756, 698

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-isobutyl-3-[(2RS)-2-(2-methoxyphenoxy)carbonyl]-4-phenylbutyl]ureido]propionate (compound No. 4-5)

$[\alpha]_D^{20}$  -25.6° (c=0.53, methanol)  
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3449, 3062, 3028, 2957, 1749, 1651, 1500, 1455, 1258

- Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-(5-indanyloxy)carbonyl]-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 4-6)

$[\alpha]_D^{20}$  -24.0° (c=0.97, methanol)  
IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 3061, 2956, 1746, 1650, 1513, 1142, 756, 698

- 2-Acetamidoethyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-7)
  - 2-Methoxyphenyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-8)
  - 5 • 5-Indanyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-9)
  - Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-acetamidoethoxycarbonyl)-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-10)
  - Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-isobutyl-3-[(2RS)-2-(2-methoxyphenoxy carbonyl)-5-methylhexyl]ureido]propionate (compound No. 4-11)
  - 10 • Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-(5-indanyloxycarbonyl)-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 4-12)
  - Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-acetamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-13)
  - Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-isobutyl-3-[(2RS)-2-(2-methoxyphenoxy carbonyl)-3-phenylpropyl]ureido]propionate (compound No. 4-14)
  - 15 • Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-(5-indanyloxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 4-15)
  - 2-Acetamidoethyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-16)
  - 20 • 2-Methoxyphenyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-17)
  - 5-Indanyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-18)
  - Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-acetamidoethoxycarbonyl)-2-benzyloxyethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-19)
  - 25 • Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxy-2-(2-methoxyphenoxy carbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-20)
  - Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzyloxy-2-(5-indanyloxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-21)
  - 30 • Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-acetamidoethoxycarbonyl)-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 4-22)
  - Benzyl (2S)-2-[3-isobutyl-3-[(2RS)-2-(2-methoxyphenoxy carbonyl)-4-phenylbutyl]ureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 4-23)
  - Benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(5-indanyloxycarbonyl)-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 4-24)
  - 35 • Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-methoxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 4-25)
- $[\alpha]_D^{20}$  -24.7° (c=0.83, chloroform)  
 IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2956, 1737, 1645, 1519, 1438, 1257, 1175
- 40 • Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-butoxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 4-26)
- mp 43.5-46.9°C (decomp.)  
 $[\alpha]_D^{20}$  -21.6° (c=1.0, chloroform)  
 IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3030, 2958, 1732, 1644, 1519, 1487, 1178, 1008, 758, 697
- 45 • Benzyl (2S)-2-[3-(2-isobutoxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-27)
- $[\alpha]_D^{20}$  -20.6° (c=0.98, chloroform)  
 IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 2959, 1733, 1652, 1517, 1467, 1382, 1186
- 50 • Benzyl (2S)-2-[3-[2-(4-acetamido)phenoxy carbonylethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 4-28)
- $[\alpha]_D^{20}$  -19.2° (c=0.18, chloroform)  
 IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308, 2960, 1745, 1672, 1633, 1537, 1507, 1408, 1194, 757
- 55 • Benzyl (2S)-2-[3-(2-butoxycarbonylethyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 4-29)

$[\alpha]_D^{20}$  -29.9° (c=1.0, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3355, 3056, 2959, 1733, 1647, 1514, 1184, 818, 747, 699

- Benzyl (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 4-30)

Single diastereomer of compound No. 1-25

Diastereomer of compound No. 4-31

$[\alpha]_D^{20}$  -23.9° (c=0.97, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 3373, 2957, 1867, 1729, 1653, 1507, 1253, 1185, 746, 698

- Benzyl (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 4-31)

Single diastereomer of compound No. 1-25

Diastereomer of compound No. 4-30

- 4-Acetamidophenyl (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 4-32)

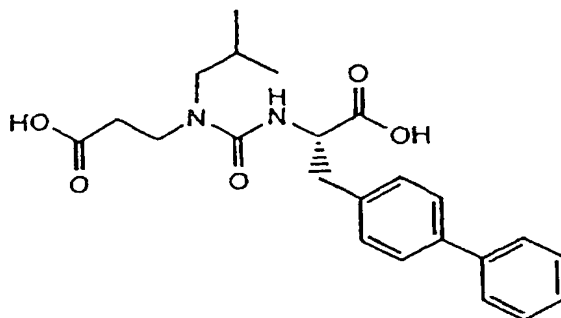
mp 130°C

$[\alpha]_D^{20}$  -37.3° (c=0.46, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3363, 3302, 2960, 1761, 1730, 1674, 1626, 1539, 1506, 1454, 1268, 1195

#### Example 5

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-1)



To a solution of benzyl (2S)-2-[3-(2-benzoyloxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-3, 270 mg) in methanol (5 ml) is added 5% palladium on carbon (50 mg) under a nitrogen atmosphere. The mixture is stirred under a hydrogen atmosphere for 1.5 hours. The palladium on carbon is removed by Celite filtration, and the filtrate is concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 90 mg (48.4%) of the titled compound (compound No. 5-1).

mp 131-133°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -11.9° (c=1.0, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2958, 1720, 1592, 1526, 1488, 1278, 1240, 764

The following compounds can be prepared by a method similar to Example 5.

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-ethoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-2)

mp 76.5-81.8°C (diethyl ether-hexane)

$[\alpha]_D^{20}$  -11.9° (c=0.99, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3391, 2965, 1720, 1634, 1523, 1489, 1447, 1190

- (2S)-2-[3-[2-(2-Acetamidoethoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 5-3)

3)

mp 60.5-71.5°C (hexane-ethyl acetate)

 $[\alpha]_D^{20}$  -9.5° (c=1.0, chloroform)IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3392, 2958, 1735, 1709, 1658, 1631, 1537, 1489, 1179, 762, 698

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-isobutyl-3-[2-(2-methoxyphenoxy)carbonyl]ethyl]ureido]propionic acid (compound No. 5-4)

 $[\alpha]_D^{20}$  -33.3° (c=0.99, chloroform)IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2958, 1761, 1607, 1501, 1465, 1310, 1258

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[2-(5-indanyloxy)carbonyl]ethyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-5)

 $[\alpha]_D^{20}$  -24.5° (c=1.0, chloroform)IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2958, 1754, 1610, 1524, 1145, 757, 697

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-6)

 $[\alpha]_D^{20}$  -43.5° (c=0.26, chloroform)IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2957, 1734, 1602, 1522, 1452, 1203, 756, 697

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-7)

 $[\alpha]_D^{20}$  4.0° (c=1.0, methanol)IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2957, 2870, 1727, 1612, 1520, 1454, 1199, 756, 699

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-Acetamidoethoxycarbonyl)-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 5-8)

 $[\alpha]_D^{20}$  -7.5° (c=1.0, chloroform)IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2958, 1733, 1628, 1519, 1454, 1197, 757, 698

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-isobutyl-3-[(2RS)-2-(2-methoxyphenoxy)carbonyl]-4-phenylbutyl]ureido] propionic acid (compound No. 5-9)

 $[\alpha]_D^{20}$  -34.3° (c=1.0, chloroform)IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 3027, 2958, 1754, 1609, 1500, 1258, 1195, 1172, 1135, 1110

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-(5-indanyloxy)carbonyl]-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido] propionic acid (compound No. 5-10)

 $[\alpha]_D^{20}$  -20.8° (c=1.0, chloroform)IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3436, 3027, 2956, 1748, 1608, 1520, 1142, 755, 698

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-5-phenylpentyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-11)

 $[\alpha]_D^{20}$  -39.7° (c=1.0, chloroform)IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2959, 1726, 1603, 1523, 1487, 1203, 756, 698

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-6-phenylhexyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-12)

 $[\alpha]_D^{20}$  -39.8° (c=0.97, chloroform)IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2933, 1728, 1603, 1526, 1487, 1201, 757, 698

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(4-fluoro)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-13)

 $[\alpha]_D^{20}$  -11.5° (c=0.52, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1722, 1604, 1526, 1498, 1224, 1159, 1076, 820, 757, 667

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methyl)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-14)

mp 139.5-142.0°C (decomp.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -30.3° (c=0.98, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3442, 2959, 1726, 1704, 1591, 1529, 1500, 1274, 804

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(3'-methoxy)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-15)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -22.8° (c=1.0, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1733, 1607, 1527, 1482, 1405, 1296, 1213

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(2'-methoxy)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-16)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -15.4° (c=0.49, dimethyl sulfoxide)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 1728, 1599, 1530, 1488, 1237, 1029

- (2RS)-3-(3-Biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-17)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1717, 1606, 1525, 1202, 810, 700

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-(1, 1':2', 1''-terphenyl-4-yl)propionic acid (compound No. 5-18)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -3.1° (c=0.51, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3021, 2960, 1721, 1615, 1527, 1449, 1217, 759, 701

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(2-naphthyl)phenyl]propionic acid (compound No. 5-19)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -34.5° (c=1.0, dimethyl sulfoxide)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 1721, 1602, 1526, 1410, 1197, 813, 750

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(1-naphthyl)phenyl]propionic acid (compound No. 5-20)

mp 182.0°C (decomp.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -47.3° (c=1.0, dimethyl sulfoxide)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2957, 1722, 1610, 1537, 1231, 1161, 898, 802, 776, 670

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 5-21)

mp 132.8-134.0°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -24.5° (c=0.50, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3428, 2960, 1750, 1732, 1717, 1614, 1544, 1253, 1177

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-(1-naphthyl)propionic acid (compound No. 5-22)

mp 150.0-150.6°C (decomp.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -71.9° (c=0.32, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3430, 1751, 1715, 1614, 1543, 1385, 1253, 1175

- 2-Acetamidoethyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 5-23)
- 2-Methoxyphenyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 5-24)
- 5-Indanyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionate (compound No. 5-25)
- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-Acetamidoethoxycarbonyl)-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 5-26)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-isobutyl-3-[(2RS)-2-(2-methoxyphenoxyacarbonyl)-5-methylhexyl]ureido]propionic acid (compound No. 5-27)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-(5-indanyloxycarbonyl)-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-28)

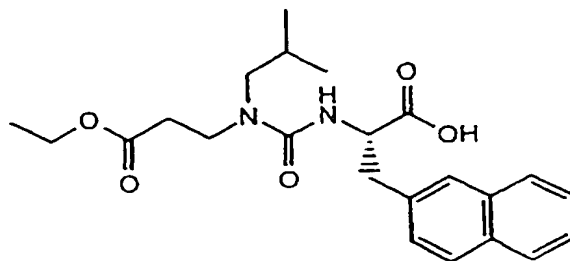
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-isobutyl-3-[(2RS)-2-methoxycarbonyl-4-phenylbutyl]ureido]propionic acid (compound No. 5-29)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-isobutoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-30)
- 5 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-Acetamidoethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 5-31)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-isobutyl-3-[(2RS)-2-(2-methoxyphenoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]ureido]propionic acid (compound No. 5-32)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-(5-indanyloxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-33)
- 10 • Ethyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 5-34)
- 2-Acetamidoethyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 5-35)
- 2-Methoxyphenyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 5-36)
- 15 • 5-Indanyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 5-37)
- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-hydroxy)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-38)
- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methoxy)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-39)
- 20 • (2S)-3-[4-(4'-Amino)biphenyl]-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-40)
- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-fluoro)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-41)
- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methyl)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-42)
- 25 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-hydroxy)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-43)
- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methoxy)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-44)
- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(3'-methoxy)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-45)
- 30 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(2'-methoxy)biphenyl]propionic acid (compound No. 5-46)
- (2S)-3-[4-(4'-amino)biphenyl]-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-47)
- 35 • (2RS)-3-(3-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-48)
- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(1, 1':2', 1''-terphenyl-4-yl)propionic acid (compound No. 5-49)
- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(2-naphthyl)phenyl]propionic acid (compound No. 5-50)
- 40 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(1-naphthyl)phenyl]propionic acid (compound No. 5-51)
- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-Acetamidoethoxycarbonyl)-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 5-52)
- (2S)-2-[3-Isobutyl-3-[(2RS)-2-(2-methoxyphenoxycarbonyl)-4-phenylbutyl]ureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 5-53)
- 45 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(5-Indanyloxycarbonyl)-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 5-54)
- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(1-naphthyl)propionic acid (compound No. 5-55)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-methylureido]propionic acid (compound No. 5-56)
- 50 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-methylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 5-57)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-carbamoyl-ethyl)-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-58)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionamide (compound No. 5-59)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2RS)-2-carbamoyl-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-60)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2RS)-2-carbamoyl-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-61)
- 55 • (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2RS)-2-carbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-62)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionamide (compound No. 5-63)
- (2S)-2-[3-(2RS)-2-Carbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 5-64)
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-diethoxyphosphonyl-ethyl)-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 5-65)



- (2S)-2-[3-(2-Diethoxyphosphonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 5-66)

## Example 6

- 5 (2S)-2-[3-(2-Ethoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 6-1)



To a solution of benzyl (2S)-2-[3-(2-ethoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionate (compound No. 1-23, 687 mg) in ethanol (14 ml) is added 20% palladium hydroxide on carbon (70 mg) under a nitrogen atmosphere. The mixture is stirred under a hydrogen atmosphere for 4.5 hours. The palladium hydroxide on carbon is removed by Celite filtration, and the filtrate is concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 401 mg (71.1%) of the titled compound (compound No. 6-1).

mp 92.0-95.2°C (hexane-ethyl acetate)

$[\alpha]_D^{20}$  -34.6° (c=0.99, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3413, 2962, 1737, 1715, 1603, 1532, 1454, 1318, 1187, 748

The following compounds can be prepared by a method similar to Example 6.

- 30 • (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[2-(6-methoxy)naphthyl]propionic acid (compound No. 6-2)

mp 100-127°C

$[\alpha]_D^{20}$  -7.9° (c=0.99, dimethyl sulfoxide)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3351, 2960, 2600, 1727, 1636, 1608, 1265, 1230, 1031, 852, 809

- 35 • (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[2-(6-methoxy)naphthyl]propionic acid (compound No. 6-3)
- (2S)-2-[3-(2-Methoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 6-4)

40 mp 82.5-85.0°C

$[\alpha]_D^{20}$  -36.5° (c=1.0, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3353, 2956, 1733, 1611, 1522, 1470, 1378, 1278, 1206

- 45 • (2S)-2-[3-(2-Butoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 6-5)

mp 76.7-78.3°C (diisopropyl ether)

$[\alpha]_D^{20}$  -41.5° (c=0.97, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3372, 2956, 1739, 1719, 1606, 1524, 1190, 762, 694

- 50 • (2S)-2-[3-(2-Isopropoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 6-6)

mp 114.5-115.5°C (diethyl ether-hexane)

$[\alpha]_D^{20}$  -11.9° (c=1.0, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3401, 2966, 1731, 1714, 1634, 1521, 1195, 763

- 55 • (2S)-2-[3-(2-Isobutoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 6-7)

mp 64.1-66.7°C

$[\alpha]_D^{20}$  -39.5° (c=1.0, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3379, 2961, 1765, 1738, 1720, 1611, 1530, 1490, 1467, 1382, 1280, 1195

- (2S)-2-[3-[2-(4-Acetamido)phenoxy]propyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 6-8)

mp 100-107°C (decomp.)

$[\alpha]_D^{20}$  -4.9° (c=0.99, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3307, 2960, 1753, 1671, 1629, 1538, 1507, 1488, 1193, 697

- (2S)-2-[3-(2-Butoxycarbonyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 6-9)

mp 106.2-108.5°C (diisopropyl ether)

$[\alpha]_D^{20}$  -34.8° (c=1.0, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3494, 3052, 2958, 1730, 1705, 1605, 1536, 1451, 1414, 1193, 816, 749, 665

- (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-Ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 6-10)

Diastereomer of compound No. 6-11

$[\alpha]_D^{20}$  -21.7° (c=0.95, dimethyl sulfoxide)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3437, 2960, 1728, 1603, 1524, 1454, 1382, 1198, 752

- (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-Ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 6-11)

Diastereomer of compound No. 6-10

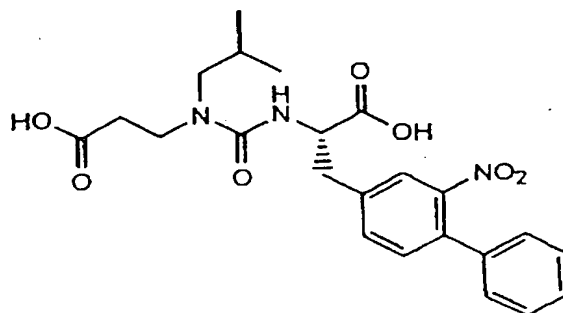
- (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-Butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 6-12)

$[\alpha]_D^{20}$  +2.7° (c=1.0, chloroform)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2959, 1728, 1603, 1524, 1454, 1369, 1198, 753

#### Example 7

(2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(2-nitro)biphenyl]propionic acid (compound No. 7-1)



To a solution of benzyl (2S)-2-[3-(2-benzyloxycarbonyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(2-nitro)biphenyl]propionate (compound No. 1-17, 457 mg) in ethanol (14.4 ml) is added 1 N lithium hydroxide (1.44 ml). The mixture is stirred for two hours. To the reaction mixture is added 1 N hydrochloric acid to neutralize the mixture. The resulting mixture is concentrated in vacuo to remove ethanol. To the obtained solution is added a 10% aqueous citric acid solution, and the whole is extracted with chloroform. The organic layer is washed with a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 230 mg (69.9%) of the titled compound (compound No. 7-1) as amorphous powder.

$[\alpha]_D^{20}$  -20.1° (c=1.0, methanol)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 1723, 1606, 1530, 1362, 1201, 758, 701

The following compounds can be prepared by a method similar to Example 7.

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-(1, 1':4', 1''-terphenyl-4-yl)propionic acid (compound No. 7-2)

mp 147.8-150.2°C (decomp.)  
 $[\alpha]_D^{20}$  -6.6° (c=0.32, methanol)  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2963, 1724, 1614, 1523, 1467, 1217

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 7-3)

$[\alpha]_D^{20}$  -46.0° (c=0.97, chloroform)  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3438, 2958, 1731, 1610, 1527, 1487, 1198, 757, 697

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 7-4)

$[\alpha]_D^{20}$  -32.3° (c=1.0, chloroform)  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3500-3000 (broad), 2960, 1727, 1602, 1524, 1487, 1447, 1201

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-chloro)biphenyl]propionic acid (compound No. 7-5)

$[\alpha]_D^{20}$  -36.1° (c=0.34, dimethyl sulfoxide)  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2961, 1717, 1609, 1532, 1486, 1213, 1141, 1094

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 7-6)

$[\alpha]_D^{20}$  -41.4° (c=1.0, chloroform)  
 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3438, 2959, 1733, 1602, 1525, 1454, 1200, 745, 700

- (2S)-3-[2-(1-Bromo)naphthyl]-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 7-7)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3641, 2958, 1724, 1609, 1526, 1431, 1152, 862, 814, 768

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-(2-Acetamidoethoxycarbonyl)-2-benzyloxyethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 7-8)

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Benzoyloxy-2-(2-methoxyphenoxy)carbonyl]ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 7-9)

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Benzoyloxy-2-(5-indanyloxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 7-10)

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methyl-2-nitro)biphenyl]propionic acid (compound No. 7-11)

- (2S)-2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-[4-(3'-nitro)biphenyl]propionic acid (compound No. 7-12)

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-chloro)biphenyl]propionic acid (compound No. 7-13)

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(4'-methyl-2-nitro)biphenyl]propionic acid (compound No. 7-14)

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(3'-nitro)biphenyl]propionic acid (compound No. 7-15)

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-[4-(2-nitro)biphenyl]propionic acid (compound No. 7-16)

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(1, 1':4', 1''-terphenyl-4-yl)propionic acid (compound No. 7-17)

- (2S)-3-[2-(1-Bromo)naphthyl]-2-[3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 7-18)

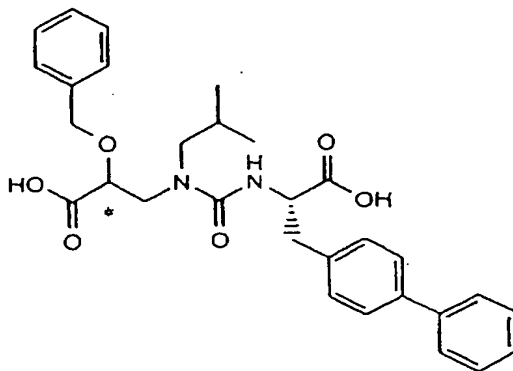
- (2S)-2-[3-Benzyl-3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]ureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 7-19)

- (2S)-2-[3-Benzyl-3-[(2RS)-2-carboxy-4-phenylbutyl]ureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 7-20)

- (2S)-2-[3-[(2RS)-2-Benzoyloxy-2-carbamoyl]ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 7-21)

## Example 8

(2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-Benzoyloxy-2-carboxyethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 8-1)  
 and (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-Benzoyloxy-2-carboxyethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No.  
 8-2)



To a solution of benzyl (2S)-2-[3-[(2RS)-2-benzoyloxy-2-benzoyloxycarbonyl]ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionate (compound No. 1-11, 252mg) in methanol (1.6 ml)-chloroform (1 ml) is added 1 N lithium hydroxide (0.8 ml). The mixture is stirred for three hours. To the reaction mixture is added a 10% aqueous citric acid solution to neutralize the mixture. The resulting mixture is concentrated in vacuo to remove methanol and chloroform. To the obtained solution is added a 10% aqueous citric acid solution, and the whole is extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 69 mg (37%) and 64 mg (34%) of the titled compounds (compound Nos. 8-1 and 8-2) as amorphous powder respectively.

- (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-Benzoyloxy-2-carboxyethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 8-1)

Diastereomer of compound No. 8-2

$[\alpha]_D^{20}$  -44.6° (c=0.36, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1740, 1607, 1530, 1210, 1114, 759, 698

- (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-Benzoyloxy-2-carboxyethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 8-2)

Diastereomer of compound No. 8-1

$[\alpha]_D^{20}$  -69.8° (c=0.36, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3321, 2960, 1732, 1611, 1530, 1209, 1112, 758, 698

The following compounds can be prepared by a method similar to Example 8.

- (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-Benzoyloxy-2-carboxyethyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 8-3)

Diastereomer of compound No. 8-4

$[\alpha]_D^{20}$  -39.0° (c=1.0, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3500-3000 (broad), 2957, 1719, 1603, 1529, 1454, 1209, 1109

- (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-Benzoyloxy-2-carboxyethyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 8-4)

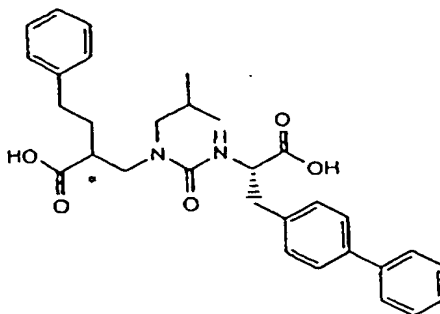
Diastereomer of compound No. 8-3

$[\alpha]_D^{20}$  -56.0° (c=1.0, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3500-3000 (broad), 2958, 1736, 1601, 1528, 1454, 1213, 1113

## Example 9

(2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2S or 2R)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 9-1)



To benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2S or 2R)-2-tert. butoxycarbonyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 1-84, 190 mg) is added 4.0 N hydrochloric acid/dioxane (1.45 ml). The mixture is stirred at room temperature for 9.5 hours. The reaction mixture is concentrated in vacuo. The oily residue is dissolved in methanol (4 ml). To the solution is added 20% palladium hydroxide on carbon (40 mg) under a nitrogen atmosphere. The mixture is stirred under a hydrogen atmosphere for 45 minutes. Palladium on carbon is removed by Celite filtration, and the filtrate is concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 87.4 mg (61.5%) of the titled compound (compound No. 9-1) as amorphous powder.

Single diastereomer of compound No. 5-6

Diastereomer of compound No. 9-2

$[\alpha]_D^{20}$  -23.3° (c=0.28, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2958, 1728, 1606, 1524, 1454, 1204, 757, 698

The following compounds can be prepared by a method similar to Example 9.

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2R or 2S)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 9-2)

Single diastereomer of compound No. 5-6

Diastereomer of compound No. 9-1

$[\alpha]_D^{20}$  -62.2° (c=0.32, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2958, 1728, 1603, 1523, 1453, 1204, 757, 698

- (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 9-3)

Single diastereomer of compound No. 7-6

Diastereomer of compound No. 9-4

$[\alpha]_D^{20}$  -27.2° (c=0.50, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2957, 1730, 1602, 1525, 1454, 1201, 746, 700

- (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-Carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 9-4)

Single diastereomer of compound No. 7-6

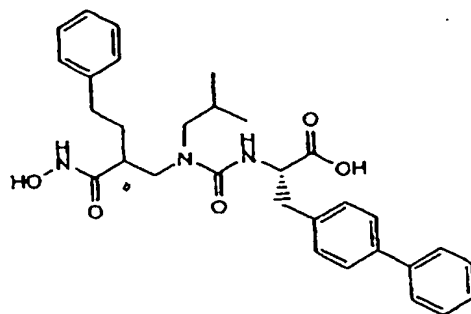
Diastereomer of compound No. 9-3

$[\alpha]_D^{20}$  -55.2° (c=0.49, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 1730, 1603, 1526, 1454, 1204, 745, 699

## Example 10

(2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2S or 2R)-2-hydroxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 10-1)



1) Benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2S or 2R)-2-carboxy-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (compound No. 3-19, 125 mg), o-benzylhydroxyamine hydrochloride (66 mg) and 1-hydroxybenzotriazole (28 mg) are suspended in methylene chloride (2.5 ml). To the suspension are added N-methylmorpholine (0.09 ml) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (40 mg) under a nitrogen atmosphere. The mixture is stirred at room temperature for two hours. The reaction mixture is concentrated in vacuo. Water is added to the oily residue, and the whole is extracted with ethyl acetate. The organic layer is sequentially washed with 10% citric acid, a saturated sodium bicarbonate solution and a saturated sodium chloride solution, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 130 mg (89%) of benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2S or 2R)-2-benzyloxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate.

$[\alpha]_D^{20}$  -40.4° (c=0.36, methanol)

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 3184, 3028, 2958, 1953, 1879, 1741, 1632, 1518, 1454, 1386, 1175, 1027, 753, 696

2) To a solution of benzyl (2S)-3-(4-biphenyl)-2-[3-[(2S or 2R)-2-benzyloxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionate (109 mg) in tetrahydrofuran (5 ml) is added 20% palladium hydroxide on carbon (12 mg) under a nitrogen atmosphere. The mixture is stirred under a hydrogen atmosphere for four hours. The palladium hydroxide on carbon is removed by Celite filtration, and the filtrate is concentrated in vacuo. The oily residue is purified by silica gel column chromatography to give 51 mg (63%) of the titled compound (compound No. 10-1) as amorphous powder.

Single diastereomer of compound No. 3-14

Diastereomer of compound No. 10-2

$[\alpha]_D^{20}$  -15.5° (c=0.12, chloroform)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3202, 3029, 2925, 1880, 1725, 1626, 1519, 1453, 1204, 1030, 1009, 756, 698

The following compounds can be prepared by a method similar to Example 10.

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2R or 2S)-2-hydroxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 10-2)  
Single diastereomer of compound No. 3-14  
Diastereomer of compound No. 10-1
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2S or 2R)-2-hydroxycarbamoyl-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 10-3)  
Single diastereomer of compound No. 3-12  
Diastereomer of compound No. 10-4
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2R or 2S)-2-hydroxycarbamoyl-5-methylhexyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 10-4)  
Single diastereomer of compound No. 3-12  
Diastereomer of compound No. 10-3
- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2S or 2R)-2-hydroxycarbamoyl-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionic acid (com-

pound No. 10-5)

Single diastereomer of compound No. 3-13

Diastereomer of compound No. 10-6

- (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-[(2R or 2S)-2-hydroxycarbamoyl-3-phenylpropyl]-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 10-6)

Single diastereomer of compound No. 3-13

Diastereomer of compound No. 10-5

- (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-Benzyloxy-2-hydroxycarbamoyl-ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 10-7)

Single diastereomer of compound No. 3-16

Diastereomer of compound No. 10-8

- (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-Benzyloxy-2-hydroxycarbamoyl-ethyl]-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid (compound No. 10-8)

Single diastereomer of compound No. 3-16

Diastereomer of compound No. 10-7

- (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-Hydroxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 10-9)

Single diastereomer of compound No. 3-17

Diastereomer of compound No. 10-10

- (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-Hydroxycarbamoyl-4-phenylbutyl]-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid (compound No. 10-10)

Single diastereomer of compound No. 3-17

Diastereomer of compound No. 10-9

- 25 (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-hydroxycarbamoyl-ethyl)-3-isobutylureido]propionic acid (compound No. 3-10) can also be synthesized by a method similar to Example 10.

#### Formulation

- 30 General formulation examples of oral preparations and injections using the present compounds are shown below.

#### 1) Tablet

Prescription 1 in 100 mg	
present compound	1 mg
lactose	66.4 mg
cornstarch	20 mg
calcium carboxymethylcellulose	6 mg
hydroxypropylcellulose	4 mg
magnesium stearate	0.6 mg

- 50 Tablets according to the prescription as above were coated with 2 mg/tablet of a coating agent (this is an ordinary coating agent such as hydroxypropylmethylcellulose, macrogol or silicone resin) to obtain desired coated tablets. (The same is applied to tablets mentioned below.)

Prescription 2 in 100 mg	
present compound	5 mg
lactose	62.4 mg
cornstarch	20 mg
calcium carboxymethylcellulose	6 mg
hydroxypropylcellulose	4 mg
magnesium stearate	0.6 mg
coating agent	2 mg

Prescription 3 in 100 mg	
present compound	20 mg
lactose	51 mg
cornstarch	15 mg
calcium carboxymethylcellulose	5 mg
hydroxypropylcellulose	5 mg
magnesium stearate	1 mg
talc	1 mg
coating agent	2 mg

Prescription 4 in 100 mg	
present compound	40 mg
lactose	34 mg
cornstarch	10 mg
calcium carboxymethylcellulose	5 mg
hydroxypropylcellulose	5 mg
magnesium stearate	2 mg
talc	2 mg
coating agent	2 mg



Prescription 5 in 220 mg	
present compound	100 mg
lactose	67 mg
cornstarch	20 mg
calcium carboxymethylcellulose	10 mg
hydroxypropylcellulose	10 mg
magnesium stearate	4 mg
talc	4 mg
coating agent	5 mg

## 2) Capsule

Prescription 1 in 150 mg	
present compound	5 mg
lactose	145 mg

Varying the mixing ratio of the present compound to lactose, capsules having the contents of the present compound of 10 mg/capsule, 30 mg/capsule, 50 mg/capsule and 100 mg/capsule were also prepared.

## 3) Granule

Prescription 1 in 100 mg	
present compound	30 mg
mannitol	46.5 mg
polyvinyl pyrrolidone K-30	7 mg
eudragit RL	15 mg
triacetin	1.5 mg

Prescription 2 in 130 mg	
present compound	50 mg
lactose	55 mg
white potato starch	20 mg
hydroxypropylcellulose	4 mg
talc	trace

## 4) Injection

Prescription 1 in 10 ml	
present compound	10-100 mg
sodium chloride	90 mg
sodium hydroxide	q.s.
sterile purified water	q.s.

## EFFECT OF THE INVENTION

## Pharmacological Test

As a method for measuring an endopeptidase 24.11 activity, Florentin et al. had reported a method for measuring the enzyme activity by a degree of cleavage of a peptide bond between glycine and p-nitrophenylalanine using N-dan-syl-D-alanyl-glycyl-p-nitrophenylalanyl-glycine (DAGNPG) as a substrate (Anal. Biochem., 141, 62-69(1984)). An effect of the present compounds on endopeptidase 24.11 was examined according to the method described in the literature.

## Experimental Method

An enzyme preparation used in this pharmacological test was prepared by extracting from a rat kidney by the following method according to the method of Malfloy et al. (J. Biol. Chem., 259, 14365-14370 (1984)).

A kidney was excised from a Wistar rat. The kidney was homogenized in Tris-hydrochloric acid buffer (5 mM, pH 7.4, containing 125 mM D-mannitol and 12 mM magnesium chloride). The homogenate was centrifuged at low speed (1,000 × g) to give a supernatant. The supernatant was ultracentrifuged (7,000 × g) for 120 minutes. The resulting pellet was suspended in Tris-hydrochloric acid buffer (2.5 mM, pH 7.4, containing 62.5 mM D-mannitol and 6 mM magnesium chloride). The suspension was centrifuged at low speed and then ultracentrifuged again. The resulting pellet was suspended in HEPES buffer (5 mM, pH 7.4) to give the enzyme preparation.

In order to examine the effect of the present compounds on the enzyme preparation, reactions were performed under the following condition using mixed solutions consisting of the composition shown in Table 1.

Table 1

Tris-hydrochloric acid buffer (pH 7.4)	50 mM
DAGNPG	50 μM
Enzyme preparation	0.3-0.5 μg protein
Test compounds	10 <sup>-11</sup> -10 <sup>-4</sup> M

The above-mentioned solution (150 μl) was incubated at 37°C for 30 minutes and then boiled at 100°C for five minutes. To the solution was added 1.35 ml of Tris-hydrochloric acid buffer (50 mM, pH 7.4). The mixture was centrifuged at moderate speed (5,000 × g) for five minutes to give a supernatant. Fluorescence intensity of the supernatant (excitation at 342 nm of wave length and emission at 562 nm) was measured.

The degree of the inhibitory effect of each test compound on the enzyme preparation is expressed by the inhibition rate calculated by the following equation.

$$\text{Inhibition rate (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A: fluorescence intensity of the sample in the absence of the test compound

B: fluorescence intensity of the sample in the presence of the test compound

## Result

As examples of the experimental results, Table 2 shows concentrations of compound Nos. 5-1, 5-6, 5-21, 7-3, 7-6, 8-1, 9-1 and 10-1 required to inhibit endopeptidase 24.11 by 50%, i.e., IC<sub>50</sub>.

Table 2

	IC <sub>50</sub> (M)
Compound No. 5-1	$1.3 \times 10^{-9}$
Compound No. 5-6	$5.5 \times 10^{-10}$
Compound No. 5-21	$9.3 \times 10^{-9}$
Compound No. 7-3	$4.0 \times 10^{-9}$
Compound No. 7-6	$3.1 \times 10^{-9}$
Compound No. 8-1	$9.3 \times 10^{-10}$
Compound No. 9-1	$5.8 \times 10^{-10}$
Compound No. 10-1	$2.1 \times 10^{-9}$

As shown in Table 2, the present compounds were found to inhibit the endopeptidase 24.11 activity remarkably at the low concentrations.

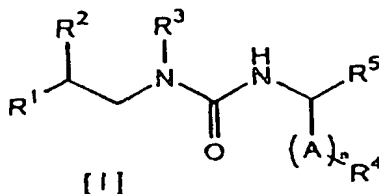
Since the above-mentioned results show that the present compounds have the excellent inhibitory effects on endopeptidase 24.11, it is apparent that the compounds have wide medical uses as therapeutic agents for diseases in which endopeptidase 24.11 is concerned, for example, cardiovascular diseases such as heart failure and hypertension, renal diseases such as renal failure, gastroenteric disorders such as diarrhea and hyperchlorhydria, endocrine and metabolic diseases such as obesity, and autoimmune diseases such as rheumatic disease, and as analgesics for myosalgia, migraine, etc. Coupled with the fact that the compounds also have an inhibitory activity on angiotensine-converting enzyme, it is apparent that the compounds are particularly useful as therapeutic agents for cardiovascular diseases such as heart failure and hypertension.

#### INDUSTRIAL APPLICABILITY

The present invention relates to a novel 1,3-dialkylurea derivative which has inhibitory effects on endopeptidase 24.11 and is useful as therapeutic agents for cardiovascular diseases such as heart failure and hypertension, renal diseases such as renal failure, gastroenteric disorders such as diarrhea and hyperchlorhydria, endocrine and metabolic diseases such as obesity, and autoimmune diseases such as rheumatic disease, and as analgesics for myosalgia, migraine, etc.

#### Claims

1. A compound represented by the general formula [I] or a salt thereof,

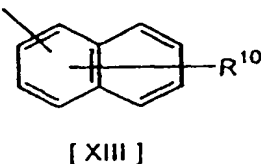
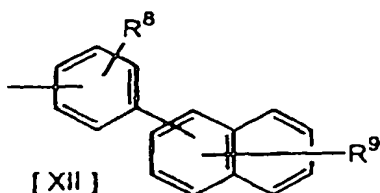
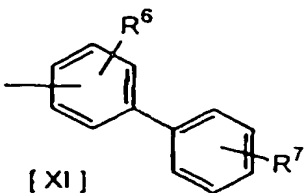


wherein

R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into an ester, an amide or a hydroxamic acid, or a phosphonic group which can be converted into an ester;  
 R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl lower alkoxy group, and each phenyl ring of the phenyl lower alkyl group and the phenyl lower alkoxy group can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;  
 R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group, and the phenyl ring of the phenyl lower alkyl group can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group or a lower alkylendioxy group;

R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into an ester, an amide or a hydroxamic acid, or a phosphonic group which can be converted into an ester;

R<sup>4</sup> represents a group represented by the general formula [XI], [XII] or [XIII],



wherein

R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group, a phenyl group which can have a substituent or a naphthyl group which can have a substituent, and the substituent is a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

R<sup>8</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

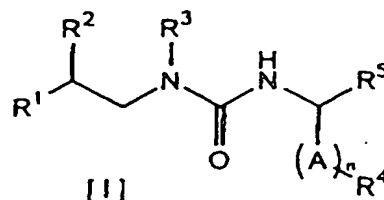
R<sup>9</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group, a phenyl group which can have a substituent or a naphthyl group which can have a substituent, and the substituent is a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group, a phenyl group which can have a substituent or a naphthyl group which can have a substituent, and the substituent is a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylenedioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

"A" represents a lower alkylene group; and

"n" represents 0 or 1.

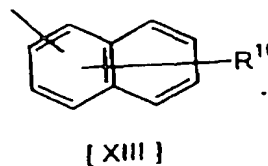
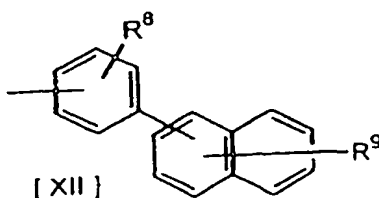
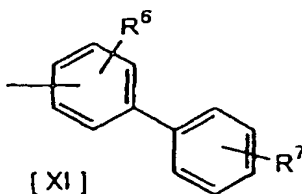
2. A compound represented by the general formula [I] or a salt thereof,



wherein

R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into an amide with ammonia, a lower alkylamine or a phenyl lower alkylamine; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester, and each phenyl ring of the phenyl lower alkyl ester, the phenyl ester and the phenyl lower alkylamine can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkyl amino group or a lower alkanoylamino group; R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl lower alkoxy group, and each phenyl ring of the phenyl lower alkyl group and the phenyl lower alkoxy group can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group; R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group, and the phenyl ring of the phenyl lower alkyl group can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group or a lower alkylendioxy group;

R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into an amide with ammonia, a lower alkylamine or a phenyl lower alkylamine; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester, and each phenyl ring of the phenyl lower alkyl ester, the phenyl ester and the phenyl lower alkylamine can be substituted by a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group or a lower alkanoylamino group; R<sup>4</sup> represents a group represented by the general formula [XI], [XII] or [XIII].



wherein

R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group, a phenyl group which can have a substituent or a naphthyl group which can have a substituent, and the substituent is a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino

group or a lower alkylamino group;

$R^8$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

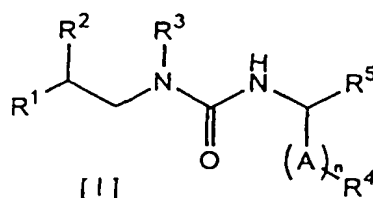
$R^9$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group, a phenyl group which can have a substituent or a naphthyl group which can have a substituent, and the substituent is a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

$R^{10}$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group, a lower alkylamino group, a phenyl group which can have a substituent or a naphthyl group which can have a substituent, and the substituent is a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a lower alkylendioxy group, a nitro group, an amino group or a lower alkylamino group;

"A" represents a lower alkylene group; and

"n" represents 0 or 1.

3. A compound represented by the general formula [I] or a salt thereof,



wherein

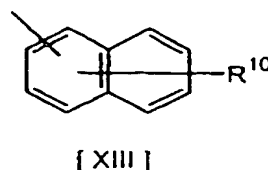
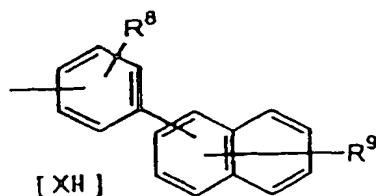
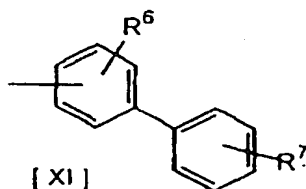
$R^1$  represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into an amide with ammonia; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester;

$R^2$  represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl lower alkoxy group;

$R^3$  represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group;

$R^5$  represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into an amide with ammonia; or a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid;

$R^4$  represents a group represented by the general formula [XI], [XII] or [XIII].



wherein

$R^6$  represents a hydrogen atom or a nitro group;

$R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group or a phenyl group;

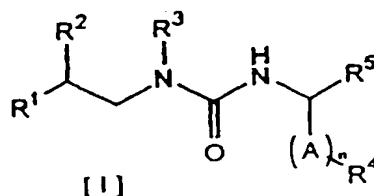
$R^8$  and  $R^9$  each represents a hydrogen atom;

$R^{10}$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group;

"A" represents a lower alkylene group; and

"n" represents 1.

4. A compound represented by the general formula [I] or a salt thereof,



wherein

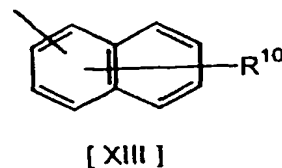
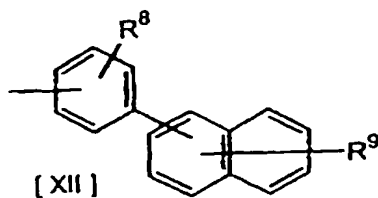
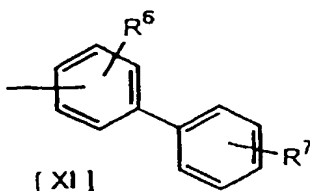
$R^1$  represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester;

$R^2$  represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group or a phenyl lower alkoxy group;

$R^3$  represents a lower alkyl group;

$R^5$  represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester or a lower alkanoylamino-phenyl ester;

$R^4$  represents a group represented by the general formula [XI], [XII] or [XIII],



wherein

$R^6$  represents a hydrogen atom or a nitro group;

$R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl group;

$R^8$  and  $R^9$  each represents a hydrogen atom;

$R^{10}$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group;

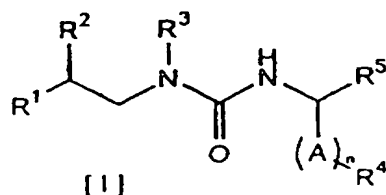
"A" represents a lower alkylene group; and

"n" represents 1.

5. The compound or a salt thereof as claimed in claim 4, wherein  $R^1$  represents a carboxyl group which can be converted into an ethyl ester, a butyl ester, an isopropyl ester, an isobutyl ester, a tert.-butyl ester, an acetamidoethyl

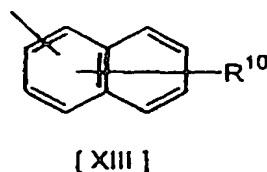
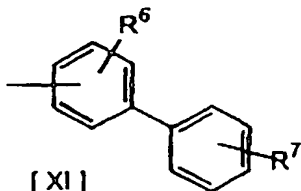
ester, a benzyl ester, a methoxyphenyl ester, an acetamidophenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into an ethyl ester,  $R^2$  represents a hydrogen atom, an isopentyl group, a benzyl group, a phenethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group or a benzyloxy group,  $R^3$  represents an isobutyl group,  $R^4$  represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a chlorobiphenyl group, a methylbiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a nitrobiphenyl group, a terphenyl group, a naphthylphenyl group, a naphthyl group, a bromonaphthyl group or a methoxynaphthyl group,  $R^5$  represents a carboxyl group which can be converted into a methyl ester, a benzyl ester or an acetamidophenyl ester, and "A" represents a methylene group.

6. A compound represented by the general formula [I] or a salt thereof,



wherein

$R^1$  represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester or an indanyl ester;  
 $R^2$  represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group or a phenyl lower alkoxy group;  
 $R^3$  represents a lower alkyl group;  
 $R^5$  represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester or a phenyl lower alkyl ester;  
 $R^4$  represents a group represented by the general formula [XI] or [XIII],

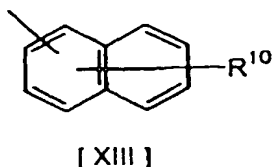
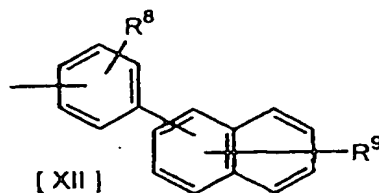
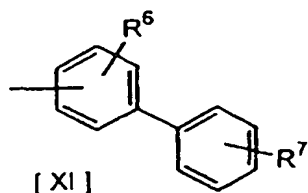


wherein

$R^6$  represents a hydrogen atom;  
 $R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkoxy group or a phenyl group;  
 $R^{10}$  represents a hydrogen atom or a lower alkoxy group;  
 "A" represents a lower alkylene group; and  
 "n" represents 1.

7. The compound or a salt thereof as claimed in claim 6, wherein  $R^1$  represents a carboxyl group which can be converted into an ethyl ester, a butyl ester, an isopropyl ester, an isobutyl ester, a tert.-butyl ester, a benzyl ester, a methoxyphenyl ester or an indanyl ester,  $R^2$  represents a hydrogen atom, an isopentyl group, a benzyl group, a phenethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group or a benzyloxy group,  $R^3$  represents an isobutyl group,  $R^4$  represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a terphenyl group, a naphthyl group or a methoxynaphthyl group,  $R^5$  represents a carboxyl group which can be converted into a methyl ester or a benzyl ester, and "A" represents a methylene group.
8. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^4$  represents a group represented by the general formula [XI], [XII] or [XIII],





wherein

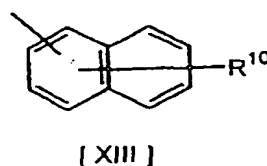
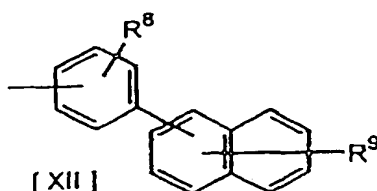
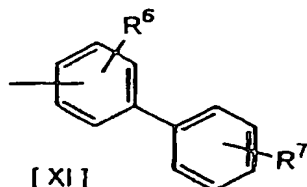
R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a nitro group;

R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group or a phenyl group;

R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> each represents a hydrogen atom; and

R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group.

9. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>4</sup> represents a group represented by the general formula [XI], [XII] or [XIII],



wherein

R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom or a nitro group;

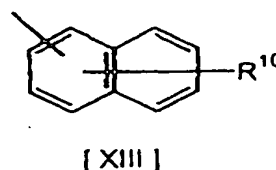
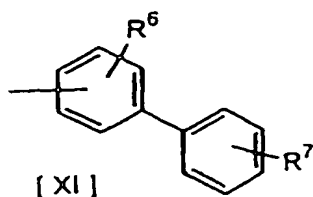
R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl group;

R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> each represents a hydrogen atom; and

R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group.

10. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>4</sup> represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a chlorobiphenyl group, a methylbiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a nitrobiphenyl group, a terphenyl group, a naphthylphenyl group, a naphthyl group, a bromonaphthyl group or a methoxynaphthyl group.

11. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>4</sup> represents a group represented by the general formula [XI] or [XIII],



wherein

R<sup>6</sup> represents a hydrogen atom;

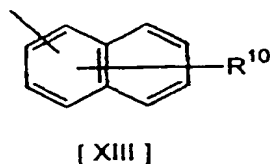
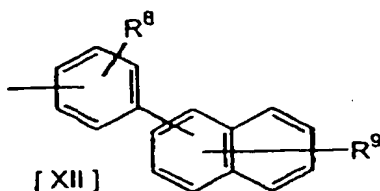
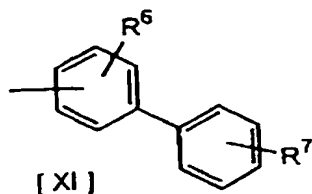
R<sup>7</sup> represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkoxy group or a phenyl group; and

R<sup>10</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkoxy group.

12. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>4</sup> represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a terphenyl group, a naphthyl group or a methoxynaphthyl group.
13. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>3</sup> represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group.
14. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>3</sup> represents an isobutyl group.
15. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group, lower alkoxy group or phenyl lower alkoxy group.
16. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, an isopentyl group, a benzyl group, a phenethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group or a benzyloxy group.
17. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into an amide with ammonia; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester, and R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into an amide with ammonia; or a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid.
18. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a lower alkanoylamino-lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester, a lower alkanoylamino-phenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into a lower alkyl ester, and R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester or a lower alkanoylamino-phenyl ester.
19. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into an ethyl ester, a butyl ester, an isopropyl ester, an isobutyl ester, a tert.-butyl ester, an acetamidoethyl ester, a benzyl ester, a methoxyphenyl ester, an acetamidophenyl ester or an indanyl ester; a carboxyl group which can be converted into a hydroxamic acid; or a phosphonic group which can be converted into an ethyl ester, and R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a methyl ester, a benzyl ester or an acetamidophenyl ester.
20. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester, a phenyl lower alkyl ester, a lower alkoxyphenyl ester or an indanyl ester, and R<sup>5</sup> represents a carboxyl group which can be converted into a lower alkyl ester or a phenyl lower alkyl ester.
21. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein R<sup>1</sup> represents a carboxyl group which can be converted into an ethyl ester, a butyl ester, an isopropyl ester, an isobutyl ester, a tert.-butyl ester, a benzyl ester, a

methoxyphenyl ester or an indanyl ester, and  $R^5$  represents a carboxyl group which can be converted into a methyl ester or a benzyl ester.

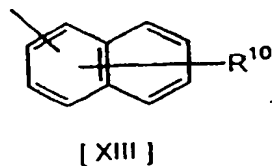
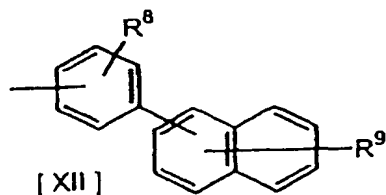
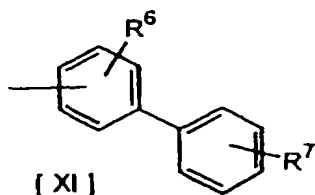
22. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^3$  represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group, and  $R^4$  represents a group represented by the general formula [XI], [XII] or [XIII],



wherein

$R^6$  represents a hydrogen atom or a nitro group;  
 $R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group or a phenyl group;  
 $R^8$  and  $R^9$  each represents a hydrogen atom; and  
 $R^{10}$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group.

23. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^3$  represents a lower alkyl group, and  $R^4$  represents a group represented by the general formula [XI], [XII] or [XIII],

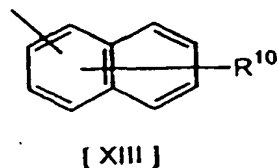
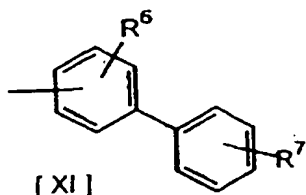


wherein

$R^6$  represents a hydrogen atom or a nitro group;  
 $R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl group;  
 $R^8$  and  $R^9$  each represents a hydrogen atom; and  
 $R^{10}$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group.

24. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^3$  represents an isobutyl group, and  $R^4$  represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a chlorobiphenyl group, a methylbiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a nitrobiphenyl group, a terphenyl group, a naphthylphenyl group, a naphthyl group, a bromonaphthyl group or a methoxynaphthyl group.

25. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^3$  represents a lower alkyl group, and  $R^4$  represents a group represented by the general formula [XI] or [XIII],



wherein

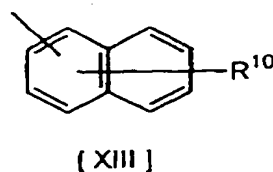
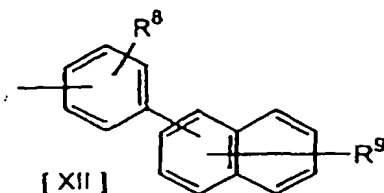
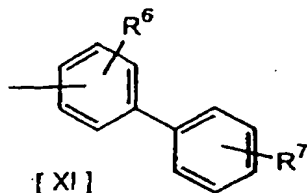
$R^6$  represents a hydrogen atom;

$R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkoxy group or a phenyl group; and

$R^{10}$  represents a hydrogen atom or a lower alkoxy group.

26. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^3$  represents an isobutyl group, and  $R^4$  represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a terphenyl group, a naphthyl group or a methoxynaphthyl group.

27. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^2$  represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl lower alkoxy group,  $R^3$  represents a lower alkyl group or a phenyl lower alkyl group, and  $R^4$  represents a group represented by the general formula [XI], [XII] or [XIII],



wherein

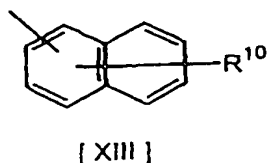
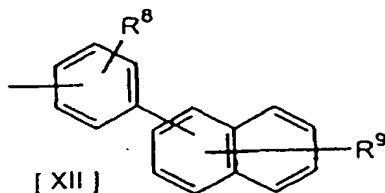
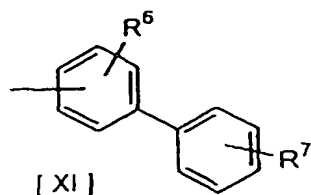
$R^6$  represents a hydrogen atom or a nitro group;

$R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a hydroxy group, a lower alkoxy group, a nitro group, an amino group or a phenyl group;

$R^8$  and  $R^9$  each represents a hydrogen atom; and

$R^{10}$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group.

28. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^2$  represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group or a phenyl lower alkoxy group,  $R^3$  represents a lower alkyl group, and  $R^4$  represents a group represented by the general formula [XI], [XII] or [XIII],



wherein

$R^6$  represents a hydrogen atom or a nitro group;

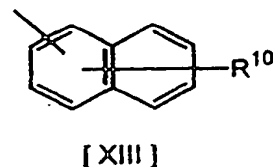
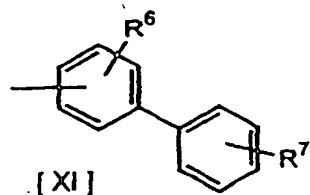
$R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkyl group, a lower alkoxy group or a phenyl group;

$R^8$  and  $R^9$  each represents a hydrogen atom; and

$R^{10}$  represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkoxy group.

29. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^2$  represents a hydrogen atom, an isopentyl group, a benzyl group, a phenethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group or a benzyloxy group,  $R^3$  represents an isobutyl group, and  $R^4$  represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a chlorobiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a nitrobiphenyl group, a terphenyl group, a naphthylphenyl group, a naphthyl group, a bromonaphthyl group or a methoxy naphthyl group.

30. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^2$  represents a hydrogen atom, a lower alkyl group, a phenyl lower alkyl group or a phenyl lower alkoxy group,  $R^3$  represents a lower alkyl group, and  $R^4$  represents a group represented by the general formula [XI] or [XIII].



wherein

$R^6$  represents a hydrogen atom;

$R^7$  represents a hydrogen atom, a halogen atom, a lower alkoxy group or a phenyl group; and

$R^{10}$  represents a hydrogen atom or a lower alkoxy group.

31. The compound or a salt thereof as claimed in claim 2, wherein  $R^2$  represents a hydrogen atom, an isopentyl group, a benzyl group, a phenethyl group, a phenylpropyl group, a phenylbutyl group or a benzyloxy group,  $R^3$  represents an isobutyl group, and  $R^4$  represents a biphenyl group, a fluorobiphenyl group, a methoxybiphenyl group, a terphenyl group, a naphthyl group or a methoxynaphthyl group.

32. 3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionic acid or a salt thereof.

33. 3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-carboxy-5-methylhexyl)-3-isobutylureido]propionic acid or a salt thereof.

34. 3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-carboxy-4-phenylbutyl)-3-isobutylureido]propionic acid or a salt thereof.
35. 2-[3-(2-Benzoyloxy-2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-(4-biphenyl)propionic acid or a salt thereof.
- 5 36. 2-[3-(2-Carboxyethyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid or a salt thereof.
37. 2-[3-(2-Carboxy-4-phenylbutyl)-3-isobutylureido]-3-(2-naphthyl)propionic acid or a salt thereof.
38. (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-carboxyethyl)-3-isobutylureido]propionic acid or a salt thereof.
- 10 39. (2S)-3-(4-Biphenyl)-2-[3-(2-butoxycarbonyl)ethyl]-3-isobutylureido]propionic acid or a salt thereof.
40. An endopeptidase 24.11 inhibitor comprising the compound or a salt thereof as claimed in claims 1 to 39 as an active ingredient.
- 15 41. A therapeutic agent for a disease selected from cardiovascular disease, renal disease, gastroenteric disorder, pain, endocrine and metabolic disease, and autoimmune disease, comprising the compound or a salt thereof as claimed in claims 1 to 39 as an active ingredient.
- 20 42. A therapeutic agent for a disease selected from heart failure, hypertension, renal failure, diarrhea, hyperchlorhydria, myosalgia, migraine, obesity and rheumatic disease, comprising the compound or a salt thereof as claimed in claims 1 to 39 as an active ingredient.
- 25 43. A therapeutic agent for cardiovascular disease comprising the compound or a salt thereof as claimed in claims 1 to 39 as an active ingredient.
44. A therapeutic agent for heart failure comprising the compound or a salt thereof as claimed in claims 1 to 39 as an active ingredient.
- 30 45. A therapeutic agent for hypertension comprising the compound or a salt thereof as claimed in claims 1 to 39 as an active ingredient.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02539

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07C275/18, C07F9/09, A61K31/17, A61K31/195,  
A61K31/215, A61K31/175, A61K31/66  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07C275/18, C07F9/09, A61K31/17, A61K31/195,  
A61K31/215, A61K31/175, A61K31/66

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 58-55451, A (Hoechst AG.), April 1, 1983 (01. 04. 83), Refer to claim, lower left column, page 10 & EP, 74070, A & DE, 3134933, A & AU, 8287930, A & NO, 8202974, A & FI, 8203026, A & DK, 8203934, A & ZA, 8206420, A & ES, 8306110, A & PT, 75497, A & US, 4515803, A & US, 4624962, A & IL, 66702, A & CA, 1307000, B	1-39, 42-43, 45 40, 44
A	JP, 61-40252, A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), February 26, 1986 (26. 02. 86), Claim, compounds (I), (IV) (Family: none)	1 - 39, 41 - 45
A	US, 5262178, A (California University), November 16, 1993 (16. 11. 93), Experiment 1 & AU, 8783057, A & DK, 8706844, A & IL, 84929, A & CA, 1322160, A & US, 5262178, A & US, 5403585, A	1 - 45

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
February 22, 1996 (22. 02. 96)

Date of mailing of the international search report  
March 19, 1996 (19. 03. 96)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02539

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 53-5119, A (Morton Nowich Products Inc.), January 18, 1978 (18. 01. 78), Refer to claim, upper left column, page 2 & EP, 61684, A & US, 4402969, A & US, 4866087, A	1-39, 41-43, 45

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)



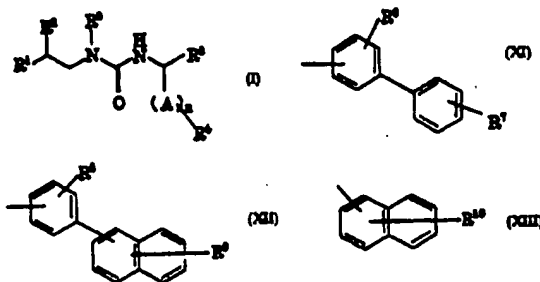


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07C 275/18, C07F 9/09, A61K 31/17, 31/195, 31/215, 31/175, 31/66		A1	(11) 国際公開番号 WO96/18606  (43) 国際公開日 1996年6月20日 (20.06.96)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 PCT/JP95/02539 1995年12月11日 (11.12.95)			松本宏美(MATSUMOTO, Hiromi)[JP/JP] 〒544 大阪府大阪市生野区桃谷1丁目10番51号 Osaka, (JP) 宮脇宣明(MIYAWAKI, Nobuaki)[JP/JP] 〒669-13 兵庫県三田市弥生が丘4丁目1番1号 Hyogo, (JP) 藤田裕子(FUJITA, Yuko)[JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区菅原5丁目11番19-102号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 岸本瑛之助, 外(KISHIMOTO, Einosuke et al.) 〒542 大阪府大阪市中央区西心斎橋1丁目13番18号 イナバビル3階 Osaka, (JP)  (81) 指定国 CA, CN, FI, KR, NO, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書
(30) 優先権データ 特願平6/310493 1994年12月14日 (14.12.94) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒533 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka, (JP)			
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 河嶋洋一(KAWASHIMA, Yoichi)[JP/JP] 〒610-11 京都府京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号 Kyoto, (JP) 藤村健一(FUJIMURA, Ken-ichi)[JP/JP] 〒578 大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-708号 Osaka, (JP) 須原 寛(SUHARA, Hiroshi)[JP/JP] 〒532 大阪府大阪市淀川区塚本5丁目6番4-201号 Osaka, (JP) 山本悟功(YAMAMOTO, Noriyoshi)[JP/JP] 〒575 大阪府四條畷市岡山東5丁目6番36号 Osaka, (JP)			

(54) Title : NOVEL 1,3-DIALKYLUREA DERIVATIVES

(54) 発明の名称 新規1,3-ジアルキルウレア誘導体

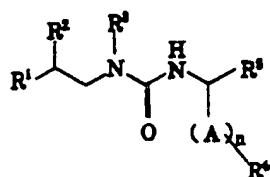


## (57) Abstract

A compound represented by general formula (I) and salts thereof, wherein  $R^1$  and  $R^5$  represent each carboxyl, sulfo or a derivative thereof;  $R^2$  represents hydrogen, lower alkyl, (substituted) phenyl-lower alkyl, lower alkoxy or (substituted) phenyl-lower alkoxy;  $R^3$  represents lower alkyl or (substituted) phenyl-lower alkyl; and  $R^4$  represents a group represented by general formula (XI), (XII) or (XIII). The compound has an endopeptidase 24.11 inhibitory activity and is useful for treating cardiovascular diseases such as cardiac failure and hypertension, kidney diseases such as renal failure, gastrointestinal disorders such as diarrhea and gastric hyperacidity, endocrine-metabolic diseases such as obesity, and autoimmune diseases such as rheumatism, and for mitigating muscular pain and migraine.

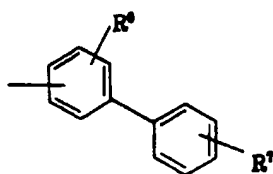
(57) 要約

本発明は、

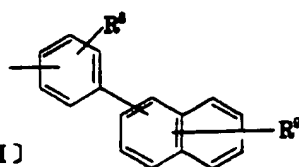


〔I〕

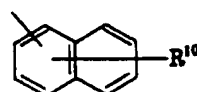
〔R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> はカルボキシル、ホスホン酸、これらの誘導体、R<sup>3</sup> は水素、低級アルキル、(置換)フェニル低級アルキル、低級アルコキシ、(置換)フェニル低級アルコキシ、R<sup>4</sup> は低級アルキル、(置換)フェニル低級アルキル、R<sup>5</sup> は



〔XI〕



〔XII〕



〔XIII〕

なる化合物、その塩に関する。

本発明化合物はエンドペプチダーゼ 24. 11 に対する阻害活性を有し、心不全、高血圧等の心血管系疾患、腎不全等の腎疾患、下痢、胃酸過多等の胃腸障害、肥満症等の内分泌・代謝性疾患、リウマチ等の自己免疫疾患の治療、筋肉痛、片頭痛等に対する鎮痛に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	PR	プエルトリコ
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GE	グルジア	MC	モナコ	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GU	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	ML	マリ	TD	チャド
BS	バハマ	IT	イタリア	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CA	カナダ	JP	日本	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CC	中央アフリカ共和国	KE	ケニア	MW	マラウイ	TM	トルクメニスタン
CF	コンゴ	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	TR	トルコ
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボワール	LI	リヒテンシュタイン	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
CM	カメルーン			NZ	ニュージーランド	US	米国
CN	中国			PL	ポーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国					VN	ベトナム
DE	ドイツ						

## 明 細 書

## 新規 1, 3 - ジアルキルウレア誘導体

5 技術分野

本発明は、エンドペプチダーゼ 24. 11 に対して阻害作用を有し、心不全、高血圧等の心血管系疾患、腎不全等の腎疾患、下痢、胃酸過多等の胃腸障害、肥満症等の内分泌・代謝性疾患、リウマチ等の自己免疫疾患などの治療剤および筋肉痛、片頭痛等に対する鎮痛剤として有用であって、ビフェニリル基やナフチル基等のように複数の芳香族単環式炭化水素が結合または縮合している基を含有し、かつ、両方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基やホスホン酸基が導入された新規 1, 3 - ジアルキルウレア誘導体に関するものである。

15

背景技術

中性エンドペプチダーゼの一つであるエンドペプチダーゼ 24. 11 は、活性中心に亜鉛を必要とする金属含有中性ペプチダーゼであり、エンケファリナーゼや急性リンパ芽球白血病抗原 (CD 10) とも呼ばれている。

エンドペプチダーゼ 24. 11 は、腎臓、肺、中枢神経系、腸管、好中球、線維芽細胞、血管内皮細胞等広範に分布しており、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、エンケファリン、ブラジキニン、サブスタンス P 等多くの生理活性ペプチドを分解する酵素である。そのため種々の生体機能に関与しており、その酵素活性を阻害することで種々の治療効果を発現することが知られている。

25

例えば、浮腫などの症状が認められる心不全や高血圧等の

心血管系疾患に対する効果、浮腫、腹水の増加などの症状が認められる腎不全等の腎疾患に対する効果、下痢や胃酸過多等の胃腸障害に対する効果、鎮痛効果、肥満症等の内分泌・代謝性疾患に対する効果およびリウマチ等の自己免疫疾患に対する効果である。

以下にエンドペプチダーゼ 24. 11 の阻害物質についてより具体的に説明する。

エンドペプチダーゼ 24. 11 を阻害する化合物の作用として、速心室ペーシング法での心不全モデルを用いての総尿量および尿中ナトリウム排泄量の増加作用の確認 (J. Cardiovasc. Pharmacol., 19, 635-640 (1992)) ならびに尿中 ANP 排泄量および尿中サイクリック GMP 排泄量の増加作用の確認 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 872-883 (1993))、自然発症高血圧ラットまたは酢酸デオキシコルチコステロン誘発高血圧ラットを用いての降圧作用の確認 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 265, 1339-1347 (1993))、5/6 腎摘出ラットを用いての尿中ナトリウム排泄量の増加作用の確認 (Circ. Res., 65, 640-646 (1989))、ペンタガストリンによって促進される胃液分泌に対する中枢神経系を介しての分泌抑制作用の確認 (Eur. J. Pharmacol., 154, 247-254 (1988))、ヒマシ油によって引き起こされる急性の下痢に対する改善作用の確認 (Gut, 33, 753-758 (1992))、テイルーフリック試験およびホットプレート試験での鎮痛作用の確認 (Nature, 288, 286-288 (1980)) がされている。また、エンドペプチダーゼ 24. 11 の基質の一つとして知られているボンベシン (Proc. Natl. Acad. Sci., 88, 10662-10666 (1991)) が食餌摂取を抑制すること (J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 1495-1498 (1993)) からエンドペプチダーゼ

24. 11を阻害する化合物が肥満症等の内分泌・代謝性疾患の治療剤として期待される。健常人や骨関節炎患者に比べてリウマチ患者の血液および滑液中におけるエンドペプチダーゼ24. 11活性が高いこと(Rheumatol. Int., 13, 1-4  
5 (1993))からエンドペプチダーゼ24. 11を阻害する化合物がリウマチ等の免疫機能が低下している自己免疫疾患の治療剤として期待される。

一方、本発明の構造的特徴は、1, 3-ジアシルウレアの両方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基やホスホン酸  
10 基を導入し、さらにこのアルキレン鎖に、ビフェニル基やナフチル基等のように複数の芳香族単環式炭化水素が結合または縮合している基を導入したところにあるが、化学構造の観点から従来の技術を以下に説明する。

1, 3-ジアシルウレア誘導体の片方のアルキレン鎖の  
15 末端にカルボキシル基が導入された化合物が、アンジオテンシンII拮抗作用を有すること(特開平6-72985号公報、特開平6-184086号公報)、および両方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基が導入された化合物が、アンジオテンシン変換酵素を抑制すること(特開昭58-55451  
20 号公報)が報告されている。また、1-(カルボキシアシルアミノ)ウレア誘導体の3位の窒素原子を含むアミノ酸誘導体がエンケファリナーゼの活性を阻害すること(特公平3-79339号報)が報告されている。しかしながら、いずれの報告にも1, 3-ジアシルウレア誘導体のアルキレン  
25 鎖にビフェニル基やナフチル基等が導入された化合物についての記載はない。

また、ビフェニル基やナフチル基等を含むアルキルウレア誘導体については、同誘導体がアレルギー症抑制剤(特開

昭 6 2 - 2 9 4 6 5 0 号公報) や気管支拡張剤 (米国特許 5, 0 6 6, 6 5 8 号) になり得ることが報告され、またアルキレン鎖の末端がヒドロキサム酸基である化合物がリポキシゲナーゼ阻害活性を有することでロイコトリエンの生合成を阻止すること (W O 9 0 / 0 8 5 4 5 号公報) が報告されている。また、黄体形成ホルモン放出ホルモンの類似化合物が性ホルモンのレベルを調節すること (特開平 3 - 8 1 2 9 2 号公報) も報告されている。しかしながら、ビフェニル基またはナフチル基を含む 1, 3 - ジアルキルウレア誘導体の両方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基やホスホン酸基を導入した化合物についての記載はない。

上記のように、1, 3 - ジアルキルウレア誘導体については種々の研究がなされているが、両方のアルキレン鎖の末端にカルボキシル基やホスホン酸基を導入し、さらにその片方のアルキレン鎖に、ビフェニル基やナフチル基等のように複数の芳香族単環式炭化水素が結合または縮合している基を導入したウレア誘導体については未だ研究されておらず、この化合物の合成研究およびその薬理作用、特にエンドペプチダーゼ 2 4. 1 1 に対する作用についての研究は非常に興味ある課題であった。

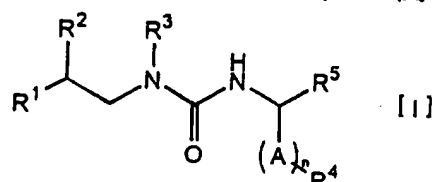
本発明者等は 1, 3 - ジアルキルウレア誘導体のアルキレン鎖に着目し、両アルキレン鎖の末端にカルボキシル基やホスホン酸基を導入し、さらにその片方のアルキレン鎖にビフェニル基やナフチル基等を導入した新規ウレア誘導体の合成を行ない、その薬理作用を検討した。

エンドペプチダーゼ 2 4. 1 1 の基質として知られている N - ダンシル - D - アラニル - グリシル - p - ニトロフェニルア

ラニルーグリシンを用いて検討した結果、両アルキレン鎖の末端にカルボキシル基やホスホン酸基を導入し、さらにそのアルキレン鎖に、ビフェニル基やナフチル基等のように複数の芳香族単環式炭化水素が結合または縮合している基を導入した新規ウレア誘導体がエンドペプチダーゼ 24. 11 に対し強い阻害活性を有することが見いだされた。

### 発明の開示

本発明は下記一般式 [I] で示される化合物およびその塩類（以下、本発明化合物とする）に関するものである。



〔式中、 $\text{R}^1$  はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基、またはエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を示す。

$\text{R}^2$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基を示し、該フェニル低級アルキル基および該フェニル低級アルコキシ基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。

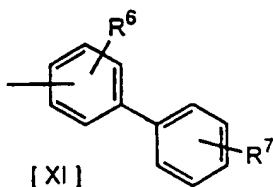
$\text{R}^3$  は低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい。

$\text{R}^5$  はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に変換され

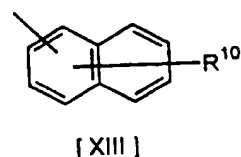
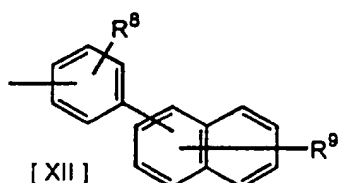
ていてもよいカルボキシ基、またはエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を示す。

$R^4$  は下記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] で表される基を示す。

5



10



$R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

$R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、置換基で置換されていてもよいフェニル基または置換基で置換されていてもよいナフチル基を示し、前記の置換基とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

$R^8$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

$R^9$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニ



トロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、置換基で置換されていてもよいフェニル基または置換基で置換されていてもよいナフチル基を示し、前記の置換基とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

$R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、置換基で置換されていてもよいフェニル基または置換基で置換されていてもよいナフチル基を示し、前記の置換基とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

15 A は低級アルキレン基を示す。

n は 0 または 1 を示す。以下同じ。]

上記で規定した基をさらに詳しく説明する。

ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

20 低級アルキルとはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、tert.-ブチル、(ジメチル)エチル等の 1～6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキルを示す。低級アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ、  
25 イソプロポキシ、tert.-ブトキシ等の 1～6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシを示す。低級アルキレンジオキシとは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、(ジメチル)メチレンジオキシ、(ジエチル)メチレンジオキシ

等の 2 個の酸素原子の間に 1 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキレンが存在するアルキレンジオキシを示す。

カルボン酸のエステルとは、メチルエステル、エチルエ  
5 テル、ブチルエステル、ヘキシルエステル、イソプロピルエ  
ステル、イソブチルエステル、tert.-ブチルエステル等の低  
級アルキルエステル、アセチルアミノメチルエステル、アセ  
チルアミノエチルエステル、プロピオニルアミノメチルエス  
10 テル、プロピオニルアミノエチルエステル等の低級アルカノ  
イルアミノ低級アルキルエステル、ベンジルエステル等のフェ  
ニル低級アルキルエステル、ベンジルエステル等のフェニ  
ル低級アルキルエステル、フェニルエステル、メトキシフェ  
ニルエステル、アセトアミドフェニルエステル、インダニル  
15 エステルなどのようにカルボン酸のエステルとして汎用され  
るものを示す。低級アルカノイルとはアセチル、プロピオニ  
ル、ブチリル、バレリル、イソブチリル、イソバレリル、ピ  
バロイル等の 2 ～ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝の  
アルカノイルを示す。ホスホン酸のエステルとは、メチルエ  
20 エステル、エチルエステル、ヘキシルエステル、イソプロピル  
エステル、tert.-ブチルエステル等の低級アルキルエステル  
のようにホスホン酸のエステルとして汎用されるものを示す。  
アミドとは、アンモニアとのアミド、メチルアミン、ジメチ  
ルアミンやエチルアミン等の低級アルキルアミンとのアミド、  
ベンジルアミン等のフェニル低級アルキルアミンとのアミド  
25 などのようにカルボン酸のアミドとして汎用されるものを示  
す。

本発明化合物における塩類とは医薬として許容される塩で  
あれば特に制限はなく、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸との塩、

また、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、ジエチルアミン、トリエタノールアミン塩等の有機アミンとの塩などが挙げられる。

- 5      ところで、医薬品として用いられる化合物においては、生体内における吸収促進および持続性向上、製剤化する上での安定化などを目的として、カルボン酸のエステル化等のプロドラッグ化や、製造手段として、すなわち合成中間体としてそれらの誘導体を用いる技術も汎用されている。従って、本
- 10    発明においてもカルボキシル基はカルボン酸の汎用誘導体であるエステルやアミドの形に変換されていてもよい。

本発明化合物のうち、好ましい例としては、下記のものが挙げられる。

- 15    ・上記一般式 [ I ] において、 $R^1$  および  $R^5$  が同一または異なって、低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；アンモニア、低級アルキルアミン
- 20    もしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基；ヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を示し、該フェニル低級アルキルエステル、該フェニルエステルおよび該フェニル低
- 25    級アルキルアミンのフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基で置換されていてもよく、 $R^2$

が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基を示し、該フェニル低級アルキル基および該フェニル低級アルコキシ基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよく、 $R^3$ が低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよく、 $R^4$ が上記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] (式中、 $R^6$  および  $R^8$  は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示し、 $R^7$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、置換基で置換されていてもよいフェニル基または置換基で置換されていてもよいナフチル基を示し、前記の置換基とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す) で表される基を示し、Aが低級アルキレン基を示し、nが0または1を示す、化合物(a) およびその塩類。

化合物(a) およびその塩類に属するもののうち、特に、次の化合物が例示される。

・化合物(a)において、 $R^4$ が上記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] (式中、 $R^6$ は水素原子またはニトロ基を、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基またはフェニル基を、  
5  $R^8$ および $R^9$ は水素原子を、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示す) で表される基である、化合物およびその塩類。

・化合物(a)において、 $R^4$ が上記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] (式中、 $R^6$ は水素原子またはニトロ基を、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を、 $R^8$ および $R^9$ は水素原子を、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示す) で表される基である、化合物およびその塩類。  
10

15  
・化合物(a)において、 $R^4$ がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、クロロビフェニリル基、メチルビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、ニトロビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチルフェニル基、ナフチル基、プロモナフチル基またはメトキシナフチル基を示す、化合物およびその塩類。  
20

・化合物(a)において、 $R^4$ が上記一般式 [XI] または [XII I] (式中、 $R^6$ は水素原子を、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基またはフェニル基を、 $R^{10}$ は水素原子または低級アルコキシ基を示す) で表される基である、化合物およびその塩類。  
25

・化合物(a)において、 $R^4$ がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチル基またはメトキシナフチル基を示す、化合物およびその塩類。

5

・化合物(a)において、 $R^3$ が低級アルキル基、特にイソブチル基、またはフェニル低級アルキル基を示す、化合物およびその塩類。

10 ・化合物(a)において、 $R^2$ が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基を示す、化合物およびその塩類。

15 ・化合物(a)において、 $R^2$ が水素原子、イソペンチル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基またはベンジルオキシ基を示す、化合物およびその塩類。

20 ・化合物(a)において、 $R^1$ が低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステル、低級アルカノイルアミノフェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基；アンモニアとのアミドに変換されていてもよいカルボキシ基；ヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシ基；または低級アルキルエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を、  
25  $R^5$ が低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、低級ア

ルコキシフェニルエステル、低級アルカノイルアミノフェニル  
エステルもしくはインダニルエステルに変換されていても  
よいカルボキシ基；アンモニアとのアミドに変換されてい  
てもよいカルボキシ基；またはヒドロキサム酸に変換され  
5 ていてもよいカルボキシ基を示す、化合物およびその塩類。

・化合物(a)において、 $R^1$ が低級アルキルエステル、低級  
アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級ア  
ルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステル、低級ア  
10 ルカノイルアミノフェニルエステルもしくはインダニルエス  
テルに変換されていてもよいカルボキシ基；ヒドロキサム  
酸に変換されていてもよいカルボキシ基；または低級アル  
キルエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を、 $R^5$   
15 が低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステルも  
しくは低級アルカノイルアミノフェニルエステルに変換され  
ていてもよいカルボキシ基を示す、化合物およびその塩類。

・化合物(a)において、 $R^1$ がエチルエステル、ブチルエス  
テル、イソプロピルエステル、イソブチルエステル、tert.-  
20 ブチルエステル、アセトアミドエチルエステル、ベンジルエ  
ステル、メトキシフェニルエステル、アセトアミドフェニル  
エステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよ  
いカルボキシ基；ヒドロキサム酸に変換されていてもよい  
カルボキシ基；またはエチルエステルに変換されていても  
25 よいホスホン酸基を、 $R^5$ がメチルエステル、ベンジルエス  
テルもしくはアセトアミドフェニルエステルに変換されてい  
てもよいカルボキシ基を示す、化合物およびその塩類。

・化合物(a)において、 $R^1$ が低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基を、 $R^5$ が低級アルキルエステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基を示す、化合物およびその塩類。

・化合物(a)において、 $R^1$ がエチルエステル、ブチルエステル、イソプロピルエステル、イソブチルエステル、tert.-ブチルエステル、ベンジルエステル、メトキシフェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基を、 $R^5$ がメチルエステルもしくはベンジルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基を示す、化合物およびその塩類。

・化合物(a)において、 $R^3$ が低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を、 $R^4$ が上記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] (式中、 $R^6$ は水素原子またはニトロ基を、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基またはフェニル基を、 $R^8$ および $R^9$ は水素原子を、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示す) で表される基を示す、化合物およびその塩類。

・化合物(a)において、 $R^3$ が低級アルキル基を、 $R^4$ が上記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] (式中、 $R^6$ は水素原子またはニトロ基を、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を、 $R^8$ お



よび  $R^9$  は水素原子を、 $R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示す) で表される基を示す、化合物およびその塩類。

- 5    • 化合物(a) において、 $R^3$  がイソブチル基を、 $R^4$  がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、クロロビフェニリル基、メチルビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、ニトロビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチルフェニル基、ナフチル基、プロモナフチル基またはメトキシナフチル基を示す、化合物およびその塩類。

- 15    • 化合物(a) において、 $R^3$  が低級アルキル基を、 $R^4$  が上記一般式 [XI] または [XIII] (式中、 $R^6$  は水素原子を、 $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基またはフェニル基を、 $R^{10}$  は水素原子または低級アルコキシ基を示す) で表される基を示す、化合物およびその塩類。

- 20    • 化合物(a) において、 $R^3$  がイソブチル基を、 $R^4$  がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチル基またはメトキシナフチル基を示す、化合物およびその塩類。

- 25    • 化合物(a) において、 $R^2$  が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基を、 $R^3$  が低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を、 $R^4$  が上記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] (式中、 $R^6$  は水素原子またはニトロ基を、 $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低

級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基またはフェニル基を、  
R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は水素原子を、R<sup>10</sup> は水素原子、ハロゲン  
原子または低級アルコキシ基を示す) で表される基を示す、  
化合物およびその塩類。

5

- ・化合物(a) において、R<sup>2</sup> が水素原子、低級アルキル基、  
フェニル低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシ基を、  
R<sup>3</sup> が低級アルキル基を、R<sup>4</sup> が上記一般式 [XI]、[XII]  
または [XIII] (式中、R<sup>6</sup> は水素原子またはニトロ基を、R<sup>7</sup>  
10 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコ  
キシ基またはフェニル基を、R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> は水素原子を、  
R<sup>10</sup> は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を  
示す) で表される基を示す、化合物およびその塩類。

- 15 ・化合物(a) において、R<sup>2</sup> が水素原子、イソペンチル基、  
ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニル  
ブチル基またはベンジルオキシ基を、R<sup>3</sup> がイソブチル基を、  
R<sup>4</sup> がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、クロロビ  
フェニリル基、メチルビフェニリル基、メトキシビフェニリ  
20 ル基、ニトロビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチル  
フェニル基、ナフチル基、プロモナフチル基またはメトキシ  
ナフチル基を示す、化合物およびその塩類。

- ・化合物(a) において、R<sup>2</sup> が水素原子、低級アルキル基、  
25 フェニル低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシ基を、  
R<sup>3</sup> が低級アルキル基を、R<sup>4</sup> が上記一般式 [XI] または [X  
III] (式中、R<sup>6</sup> は水素原子を、R<sup>7</sup> は水素原子、ハロゲン  
原子、低級アルコキシ基またはフェニル基を、R<sup>10</sup> は水素

原子または低級アルコキシ基を示す) で表される基を示す、化合物およびその塩類。

- ・化合物(a) において、 $R^2$  が水素原子、イソペンチル基、  
5 ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニル  
ブチル基またはベンジルオキシ基を、 $R^3$  がイソブチル基を、  
 $R^4$  がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、メトキシ  
ビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチル基またはメト  
キシナフチル基を示す、化合物およびその塩類。
- 10 本発明化合物の好ましい例として、さらに下記のものが挙げられる。

- ・上記一般式 [I] において、 $R^1$  が低級アルキルエステル、  
低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低  
15 級アルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステル、低  
級アルカノイルアミノフェニルエステルもしくはインダニル  
エステルに変換されていてもよいカルボキシル基；アンモニ  
アとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基；ヒドロ  
キシ酸に変換されていてもよいカルボキシル基；または低  
20 級アルキルエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を、  
 $R^2$  が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、  
低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基を、 $R^3$   
が低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を、 $R^5$  が  
低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキ  
25 ルエステル、フェニル低級アルキルエステル、低級アルコキ  
シフェニルエステル、低級アルカノイルアミノフェニルエス  
テルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカ  
ルボキシル基；アンモニアとのアミドに変換されていてもよ

いカルボキシル基；またはヒドロキサム酸に変換されていて  
もよいカルボキシル基を、 $R^4$ が上記一般式 [XI]、[XII]  
または [XIII]（式中、 $R^6$ は水素原子またはニトロ基を、 $R^7$   
5 基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基またはフェニル  
基を、 $R^8$ および $R^9$ は水素原子を、 $R^{10}$ は水素原子、ハ  
ロゲン原子または低級アルコキシ基を示す）で表される基を、  
Aが低級アルキレン基を、nが1を示す、化合物(b) および  
その塩類。

10

・上記一般式 [I] において、 $R^1$ が低級アルキルエステル、  
低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低  
級アルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステル、低  
級アルカノイルアミノフェニルエステルもしくはインダニル  
15 エステルに変換されていてよいカルボキシル基；ヒドロキ  
サム酸に変換されていてよいカルボキシル基；または低級  
アルキルエステルに変換されていてよいホスホン酸基を、  
 $R^2$ が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基  
またはフェニル低級アルコキシ基を、 $R^3$ が低級アルキル基  
20 を、 $R^5$ が低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエ  
ステルもしくは低級アルカノイルアミノフェニルエステルに  
変換されていてよいカルボキシル基を、 $R^4$ が上記一般式  
[XI]、[XII] または [XIII]（式中、 $R^6$ は水素原子または  
ニトロ基を、 $R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル  
25 基、低級アルコキシ基またはフェニル基を、 $R^8$ および $R^9$   
は水素原子を、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン原子または低級  
アルコキシ基を示す）で表される基を、Aは低級アルキレン  
基を、nは1を示す、化合物(c) およびその塩類。

・化合物(c)において、 $R^1$ がエチルエステル、ブチルエステル、イソプロピルエステル、イソブチルエステル、tert.-ブチルエステル、アセトアミドエチルエステル、ベンジルエステル、メトキシフェニルエステル、アセトアミドフェニル  
5 エステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；ヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基；またはエチルエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を、 $R^2$ が水素原子、イソペンチル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基またはベンジルオキシ基を、 $R^3$ がイソブチル基を、 $R^4$ がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、クロロビフェニリル基、メチルビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、ニトロビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチル  
10 フェニル基、ナフチル基、プロモナフチル基またはメトキシナフチル基を、 $R^5$ がメチルエステル、ベンジルエステルもしくはアセトアミドフェニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を、Aがメチレン基を示す、化合物およびその塩類。

20

・上記一般式 [I] において、 $R^1$ が低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステルまたはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシ基を、 $R^3$ は低級アルキル基を、 $R^5$ は低級アルキルエステルまたはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を、 $R^4$ は上記一般式 [XI] または [XIII] (式中、  
25

$R^6$  は水素原子を、 $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基またはフェニル基を、 $R^{10}$  は水素原子または低級アルコキシ基を、Aは低級アルキレン基を、nは1を示す) で表される基を示す、化合物(d) およびその塩類。

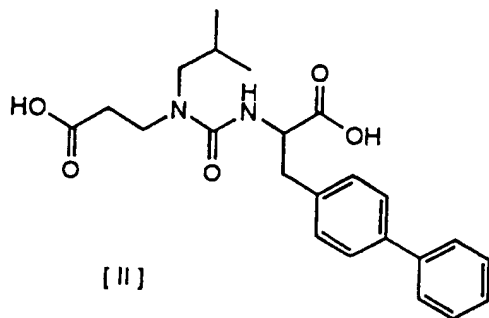
5

- ・化合物(d) において、 $R^1$  がエチルエステル、ブチルエステル、イソプロピルエステル、イソブチルエステル、tert.-ブチルエステル、ベンジルエステル、メトキシフェニルエステルまたはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基を、 $R^2$  が水素原子、イソペンチル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基またはベンジロキシ基を、 $R^3$  がイソブチル基を、 $R^4$  がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチル基またはメトキシナフチル基を、 $R^5$  がメチルエステルもしくはベンジルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基を、Aがメチレン基を示す、化合物およびその塩類。
- 10
- 15

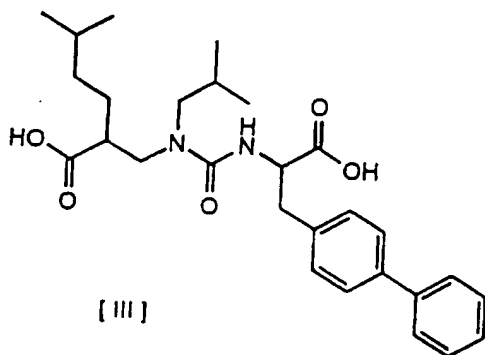
- 本発明化合物の好ましい具体例として、3-(4-ビフェニリル)-2-[3-(2-カルボキシエチル)-3-イソブチルウレイド] プロピオン酸 (下記式[II])、3-(4-ビフェニリル)-2-[3-(2-カルボキシ-5-メチルヘキシル)-3-イソブチルウレイド] プロピオン酸 (下記式[III])、3-(4-ビフェニリル)-2-[3-(2-カルボキシ-4-フェニルブチル)-3-イソブチルウレイド] プロピオン酸 (下記式[IV])、2-[3-(2-ベンジロキシ-2-カルボキシエチル)-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ビフェニリル) プロピオン酸 (下記式[V])
- 20
- 25

- 、 2 - [ 3 - ( 2 - カルボキシエチル ) - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - ( 2 - ナフチル ) プロピオン酸 ( 下記式 [ VI ] )
- 、 2 - [ 3 - ( 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル ) - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - ( 2 - ナフチル ) プロピオン酸 ( 下記式 [ VII ] ) 、 およびそれぞれの塩類、ならびに単一のジアステレオ異性体、光学異性体、さらには ( 2 S ) - 3 - ( 4 - ビフェニリル ) - 2 - [ 3 - ( 2 - ブトキシカルボニルエチル ) - 3 - イソブチルウレイド ] プロピオン酸 ( 下記式 [ XIV ] ) およびその塩類が挙げられる。

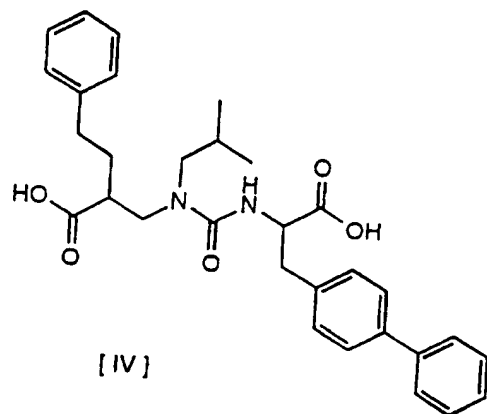
10



15

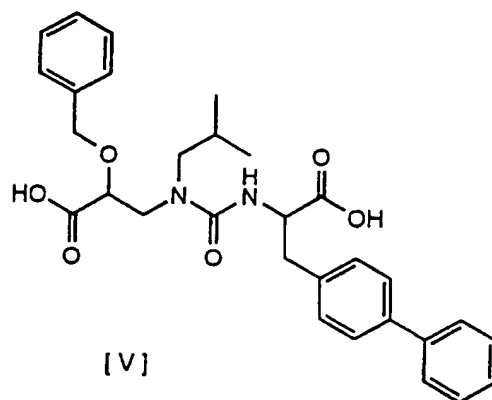


20

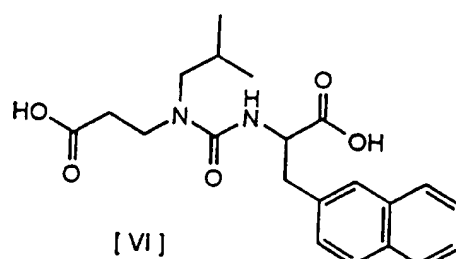


25

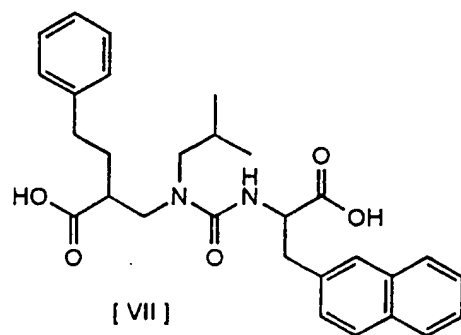
5



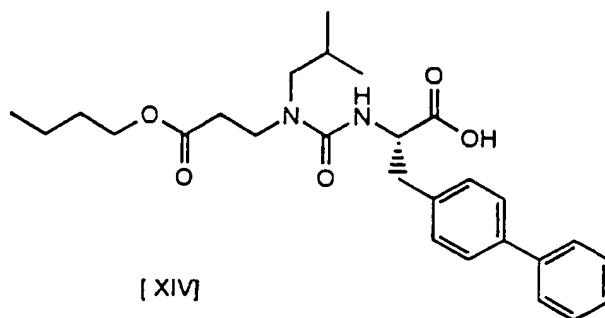
10



15



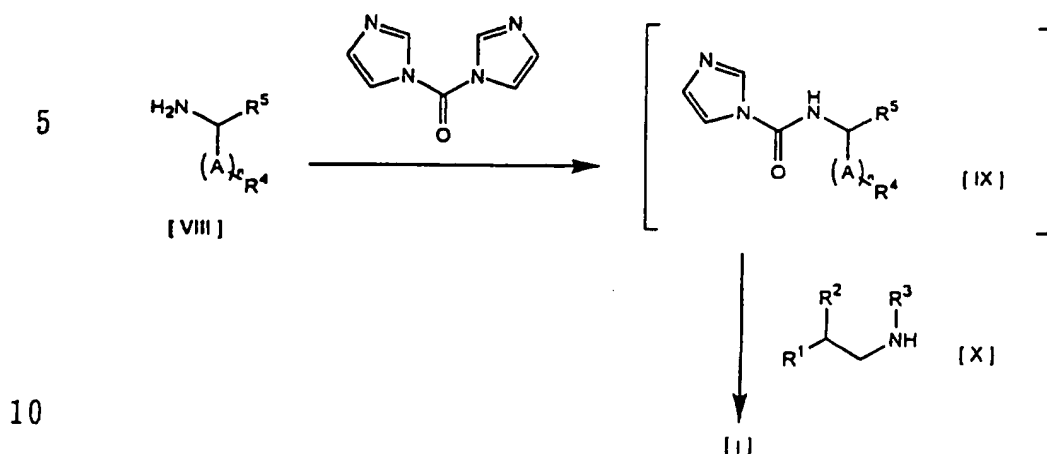
20



25



本発明化合物の代表的な合成法を下記に示す。



この方法は、まず一般式 [VIII] で表わされる化合物と 1, 1'-カルボニルジイミダゾールをイミダゾール等の塩基存在下で反応させて一般式 [IX] の化合物に導き、次いで一般式 [X] の化合物と反応させウレアを形成し、本発明化合物 (一般式 [I]) を得る方法である。なお、一般式 [VIII] で表される化合物の一部は、Shieh らが報告した方法 (J. Org. Chem., 57, 379-381 (1992)) によってチロシンから合成したり、Evans らが報告した方法 (J. Am. Chem. Soc., 109, 6881-6883 (1987)) を用いてアジド体を経て合成することができる。

また、カルボキシ基は、必要に応じて汎用される方法を用いてエステルやアミドに変換することができる。逆に、エステルやアミドは、汎用される方法を用いて加水分解させ、カルボン酸とすることができる。

また、必要に応じて汎用される方法を用いて、カルボキシ基はエステルやアミドに、ホスホン酸基はエステルに変換することができる。逆に、これらエステルやアミドは、汎用

される方法を用いて加水分解させ、カルボン酸およびホスホン酸とすることができる。

上記の方法によって得られた化合物は、常法により前述の様な塩類とすることができる。

- 5 一般式 [ I ] で表される化合物にはジアステレオ異性体および光学異性体が存在するが、それらはすべて本発明に含まれる。光学活性な原料を用いると単一なジアステレオ異性体および光学異性体が得られるが、ラセミ体を原料として用いた場合には、汎用される方法、例えば光学分割剤等を用いる
- 10 方法により各異性体を分離することができる。また、本発明化合物は水和物の形態をとっていてもよい。

- 本発明化合物の有用性を調べるべく、本発明化合物のエンドペプチダーゼ 2 4 . 1 1 に対する作用を検討した。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、エンドペプチダーゼ
- 15 2 4 . 1 1 の基質として知られている N - ダンシル - D - アラニル - グリシル - p - ニトロフェニルアラニル - グリシンを用いて検討した結果、本発明化合物はエンドペプチダーゼ 2 4 . 1 1 に対し強い阻害活性を示した。

- 20 中性エンドペプチダーゼの一つであるエンドペプチダーゼ 2 4 . 1 1 は、生体内に存在し、種々の生体機能に関与している酵素である。すでに、エンドペプチダーゼ 2 4 . 1 1 を阻害する化合物が心不全モデルにおいて総尿量、尿中ナトリウム排泄量、尿中 A N P 排泄量および尿中サイクリック G M
- 25 P 排泄量を増加させること (J. Cardiovasc. Pharmacol., 19, 635-640 (1992)、J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 872-883 (1993))、高血圧モデルにおいて降圧作用を発現すること (J. Pharmacol. Exp. Ther., 265, 1339-1347 (1993))

- 、腎摘出モデルにおいて尿中ナトリウム排泄量を増加させること (Circ. Res., 65, 640-646 (1989))、急性の下痢に対する改善作用を発現すること (Gut, 33, 753-758 (1992))、鎮痛作用を発現すること (Nature, 288, 286-288 (1980))
- 5 が報告されている。さらに、食餌摂取を抑制するボンベシン (J. Clin. Endocrinol. Metab., 76, 1495-1498 (1993)) がエンドペプチダーゼ 24. 11 によって分解されること (Proc. Natl. Acad. Sci., 88, 10662-10666 (1991))、リウマチ患者の血液ならびに滑液中においてエンドペプチダー
- 10 ゼ 24. 11 活性が特異的に高いこと (Rheumatol. Int., 13, 1-4 (1993)) も報告されている。それ故、エンドペプチダーゼ 24. 11 を阻害する化合物は心不全、高血圧等の心血管系疾患、腎不全等の腎疾患、下痢、胃酸過多等の胃腸障害、肥満症等の内分泌・代謝性疾患、リウマチ等の自己免疫
- 15 疾患などの治療剤および筋肉痛、片頭痛等の痛みに対する鎮痛剤として広い医薬用途を有することが期待されている。

本発明化合物は前述のように優れたエンドペプチダーゼ 24. 11 阻害活性を示しており、エンドペプチダーゼ 24. 11 が関与する幅広い疾患に有用である。

- 20 また、本発明化合物のアングiotenシン変換酵素に対する作用についても検討した結果、優れた阻害活性が認められた。このことは、本発明化合物が心不全、高血圧等の心血管系疾患治療剤として特に有用であることが判明した。

- 本発明化合物は経口でも、非経口でも投与することができる。
- 25 る。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤等が挙げられ、汎用されている技術を用いて製剤化することができる。例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤であれば、乳糖、結晶セルロース、デンプン等の増

量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロース カルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤などを必要に応じて加えればよい。

本発明化合物の投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当り0.1～6000mg、好ましくは1～6000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

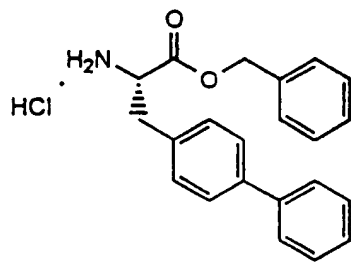
#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明化合物の製造例および製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

#### 〔製造例〕

##### 参考例 1

(2S)-2-アミノ-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1-1)



1) N-tert.-ブトキシカルボニル-L-チロシンベンジルエステル (1.0g) の塩化メチレン (4.2ml) 溶液に、ピリジン (1.1ml) を加え攪拌する。氷冷下、反応

液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.52 ml) を加え、さらに氷冷下で1時間攪拌する。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出する。有機層を0.1N水酸化ナトリウム、ついで10%クエン酸水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、N-tert.-ブトキシカルボニル-(4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ)-L-フェニルアラニンベンジルエステル 994 mg (73.1%) を得る。

10 mp 60.0 ~ 60.9 °C  
 $[\alpha]_D^{20} -1.0.8^\circ$  (c = 1.0, メタノール)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3402, 2984, 1743, 1690, 1521, 1424, 1250, 1201, 1143, 1012, 902, 639

15

2) 窒素雰囲気下、N-tert.-ブトキシカルボニル-(4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ)-L-フェニルアラニンベンジルエステル (900 mg)、フェニルほう酸 (435 mg)、炭酸カリウム (370 mg) のトルエン (18 ml) 溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (50 mg) を加え、85 °C で2時間攪拌する。放冷後反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、(2S)-3-(4-ビフェニル)-2-tert.-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸ベンジルエステル 553 mg (71.6%) を得る。

25

mp 98.3 ~ 100.1 °C

$[\alpha]_D^{20}$  -8.2° (c = 0.52, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3369, 2983, 1747,

1684, 1514, 1488, 1250, 1168, 10

5 08, 763, 695

3) (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - tert. - ブ  
トキシカルボニルアミノプロピオン酸ベンジルエステル (5  
00 mg) の酢酸エチル (2.3 ml) 溶液に、4.1 N 塩  
10 酸 / 酢酸エチル (2.8 ml) を加え、室温で2時間40分  
撹拌する。反応液を減圧濃縮して標記化合物 (参考化合物 1  
- 1) 378 mg (88.6%) を得る。

mp 235.0 ~ 236.2 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$  -22.0° (c = 1.0, メタノール)

15 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3152, 2798, 2673,

1746, 1606, 1492, 1372, 1233, 11

94, 761, 696

参考例 1 と同様に操作し、下記化合物を得る。

20 • (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (4' - フルオロ) ビ  
フェニル] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化  
合物 1 - 2)

mp 244.0 ~ 245.5 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$  -19.2° (c = 1.0, メタノール)

25 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3155, 3000, 2800,

2009, 1746, 1607, 1493, 1233, 11

94, 1158, 823, 803, 747, 699, 567,

548

・ (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (4' - クロロ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 3)

5 mp 225.0 ~ 228.5 °C (分解)  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -15.8° (c=0.36, メタノール)  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2850, 1746, 1486,  
1372, 1234, 1142, 1095, 940

10 ・ (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (4' - メチル) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 4)

mp 240 °C (分解)  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -22.1° (c=0.98, メタノール)  
15 IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3145, 2797, 1747,  
1493, 1372, 1234, 1194, 802, 697

・ (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (3' - メトキシ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 5)

20 mp 213.0 ~ 214.5 °C (分解)  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -17.9° (c=1.0, メタノール)  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3149, 2834, 1749,  
1608, 1496, 1406, 1219, 1141, 10  
25 58

・ (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2' - メトキシ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化

合物 1 - 6)

mp 183.0 ~ 189.5 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$  -18.3° (c = 0.48, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3155, 2849, 2646,

5 1737, 1496, 1435, 1262, 1231, 1205

• (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物

10 1 - 7)

mp 100 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$  -15.5° (c = 0.98, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3406, 3299, 2865,

15 1749, 1530, 1347, 1235, 757, 694

• (2RS) - 2 - アミノ - 3 - (3 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 8)

mp 117.0 ~ 121.5 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2863, 1964, 1744,

20 1575, 1506, 1227

• (2S) - 2 - アミノ - 3 - (1, 1' : 4', 1'' - テルフェニル - 4 - イル) プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 9)

25 mp 280 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$  -6.5° (c = 0.32, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3148, 3003, 2801,



2 6 7 6, 1 7 4 6, 1 4 9 3, 1 3 7 2, 1 2 3 3, 7 6  
1, 6 9 7

• (2S) - 2 - アミノ - 3 - (1, 1' : 2', 1'' - テ  
5 ルフェニル - 4 - イル) プロピオン酸ベンジルエステル塩酸  
塩 (参考化合物 1 - 10)

mp 167.0 ~ 168.2 °C

$[\alpha]_D^{20} + 2.6^\circ$  (c = 1.1, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3397, 2912, 2000,  
10 1744, 1641, 1590, 1499, 1259, 74  
8, 739

• (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェ  
ニル] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1  
15 - 11)

mp 222.0 ~ 223.0 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} - 23.6^\circ$  (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3148, 2852, 1747,  
1492, 1371, 1233, 940, 840, 802,  
20 745, 697

• (2S) - 2 - アミノ - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェ  
ニル] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1  
- 12)

25 mp 169.2 ~ 170.5 °C

$[\alpha]_D^{20} - 15.3^\circ$  (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3149, 2856, 2012,  
1747, 1514, 1490, 1375, 1239, 11

9 9 , 7 9 2 , 6 9 8

- (2S) - 2 - アミノ - 3 - [ 4 - ( 4' - メチル - 2 - ニトロ ) ビフェニル ] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 1 3 )

- (2S) - 2 - アミノ - 3 - [ 4 - ( 4' - ヒドロキシ ) ビフェニル ] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 1 4 )

10

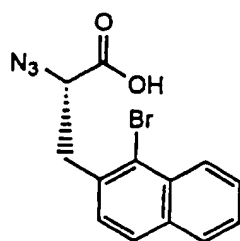
- (2S) - 2 - アミノ - 3 - [ 4 - ( 4' - メトキシ ) ビフェニル ] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 1 5 )

- 15 • (2S) - 2 - アミノ - 3 - [ 4 - ( 4' - ニトロ ) ビフェニル ] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 1 6 )

- 20 • (2S) - 2 - アミノ - 3 - [ 4 - ( 3' - ニトロ ) ビフェニル ] プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物 1 - 1 7 )

#### 参考例 2

- 25 (2S) - 2 - アジド - 3 - [ 2 - ( 1 - ブロモ ) ナフチル ] プロピオン酸 (参考化合物 2 - 1 )



5

1) 窒素雰囲気およびドライアイス冷却下、N-エチルジ  
イソプロピルアミン (560  $\mu$ l) と、ピバロイルクロリド  
(340  $\mu$ l) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、3  
- [2 - (1 - ブロモ) ナフチル] プロピオン酸 (1.0 g)  
10 のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液を攪拌しながら滴下し、  
さらに氷冷下で1時間攪拌する。窒素雰囲気およびドライア  
イス冷却下、4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン (47  
8 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、1.6  
Mn-ブチルリチウム/ヘキサン (1.69 ml) を攪拌し  
15 ながら滴下し、さらにドライアイス冷却下で25分間攪拌す  
る。この反応液に、窒素雰囲気およびドライアイス冷却下、  
先の反応液を攪拌しながら滴下し、さらに氷冷下で1時間1  
5分攪拌する。反応液に水を加え減圧濃縮し、得られる油状  
物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出する。有機層を飽和  
20 食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し  
て、(4S)-4-ベンジル-3-[3-[2-(1-ブロ  
モ) ナフチル] プロピオニル] オキサゾリジン-2-オン 9  
07 mg (77%) を得る。

mp 101.7 ~ 103.5  $^{\circ}$ C

25  $[\alpha]_D^{20} + 80.4^{\circ}$  (c = 0.17, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2995, 1781, 1699,  
1390, 1205, 823, 804, 766, 741

2) 窒素雰囲気およびドライアイス冷却下、(4S) - 4 -  
ベンジル - 3 - [3 - [2 - (1 - プロモ) ナフチル] プロ  
ピオニル] オキサゾリジン - 2 - オン (877 mg) のテ  
トラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、0.5 M ヘキサメチ  
5 ルジシリルアジドカリウム / トルエン (4.2 ml) と、2,  
4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルアジド (77  
4 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液を加え、2分  
間攪拌する。反応液に酢酸 (527  $\mu$ l) を加え、35 ~ 4  
0 °C で30分間攪拌する。反応液を塩化メチレンで抽出し、  
10 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ついで飽和食塩水  
で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得ら  
れる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、(4S)  
- 3 - [2 - アジド - 3 - [2 - (1 - プロモ) ナフチル]  
プロピオニル] - 4 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン 9  
15 02 mg (94%) を非晶性粉末として得る。

$[\alpha]_D^{20} + 80.6^\circ$  ( $c = 1.0$ , メタノール)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3304, 3028, 2963,  
2108, 1781, 1704, 1390, 1212, 11  
11, 811, 754, 702

20

3) 氷冷下、(4S) - 3 - [2 - アジド - 3 - [2 -  
(1 - プロモ) ナフチル] プロピオニル] - 4 - ベンジルオ  
キサゾリジン - 2 - オン (825 mg) のテトラヒドロフラ  
ン (5 ml) - 水 (1.2 ml) 混合溶液に、水酸化リチウ  
25 ム - 水和物 (124 mg) の30%過酸化水素 (836  $\mu$ l)  
を加え、3時間攪拌する。反応液に1M硫酸ナトリウムを加  
え攪拌した後、減圧濃縮する。得られる油状物に6N塩酸を  
加え酸性とし、クロロホルムで抽出する。有機層を無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物（参考化合物 2-1）411mg（87%）を得る。

mp 84.2 ~ 91.5 °C

5  $[\alpha]_D^{20} -85.6^\circ$  (c=1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2900, 2132, 1722, 1424, 1287, 1221, 899, 806, 747

参考例 2 と同様に操作し、下記化合物を得る。

10 • (2S)-2-アジド-3-[2-(6-メトキシ)ナフチル]プロピオン酸（参考化合物 2-2）

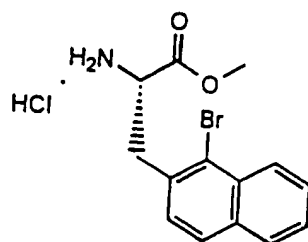
mp 111.8 ~ 115.6 °C

$[\alpha]_D^{20} -48.8^\circ$  (c=0.53, メタノール)

15 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2969, 2126, 1720, 1605, 1266, 1224, 1193, 1158, 1025, 857, 818

### 参考例 3

20 (2S)-2-アミノ-3-[2-(1-ブロモ)ナフチル]プロピオン酸メチルエステル塩酸塩（参考化合物 3-1）



25

1) (2S)-2-アジド-3-[2-(1-ブロモ)ナフチル]プロピオン酸（参考化合物 2-1、460mg）のメタノール（30ml）溶液に、p-トルエンスルホン酸-

水和物 (273 mg) を加え、1 時間加熱還流する。反応液を放冷後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、(2S) - 2 - アジド - 3 - [2 - (1 - ブロモ) ナフチル] プロピオン酸メチルエステルを得る。

$[\alpha]_D^{20} - 45.1^\circ$  ( $c = 1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3294, 3056, 2957,

2113, 1745, 1599, 1557, 1502, 14

40, 1261, 1209, 814, 748

10

2) (2S) - 2 - アジド - 3 - [2 - (1 - ブロモ) ナフチル] プロピオン酸メチルエステル (364 mg) とトリフェニルホスフィン (428 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、水 (39  $\mu$ l) を加え、室温で2時間  
15 30分攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解する。氷冷下、この溶液にトリエチルアミン (250  $\mu$ l) とジ-tert.-ブチル二炭酸 (250  $\mu$ l) を加え、室温で2時間攪拌した後、3時間加熱還流する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に1  
20 0%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、(2S) - 3 - [2 - (1 - ブロモ) ナフチル] - 2 - tert.-ブトキシカルボニルアミノプロピオン酸  
25 メチルエステルを得、4.1 N塩酸/酢酸エチル (3 ml) に溶解する。この溶液を室温で一晩攪拌する。反応液を減圧濃縮し、標記化合物 (参考化合物 3-1) 71 mg (19%) を得る。

mp 208 ~ 213 °C (分解)

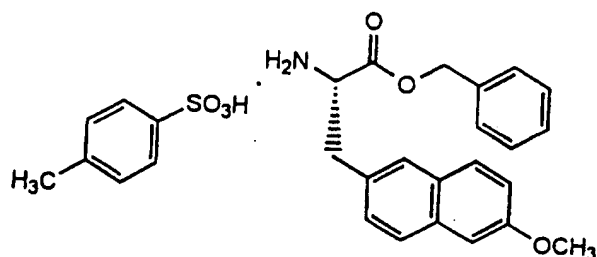
$[\alpha]_D^{20} -35.6^\circ$  (c = 0.047, ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3381, 2949, 2828, 2631, 2031, 1750, 1502, 1445, 1234, 742

#### 参考例 4

(2S) - 2 - アミノ - 3 - [2 - (6 - メトキシ) ナフチル] プロピオン酸ベンジルエステル p - トルエンスルホン酸塩 (参考化合物 4 - 1)

15



窒素雰囲気下、(2S) - 2 - アジド - 3 - [2 - (6 - メトキシ) ナフチル] プロピオン酸 (参考化合物 2 - 2、495 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) - 1 N 塩酸 (3 ml) 混合溶液に、5 % パラジウムオン活性炭 (50 mg) を加え、水素雰囲気下で 1 時間 40 分攪拌する。セライトろ過によりパラジウムオン活性炭を除去し、ろ液を減圧濃縮する。得られる油状物をベンゼン (18 ml) に溶解し、p - トルエンスルホン酸一水和物 (273 mg) とベンジルアルコール (3.8 ml) を加え、4 時間加熱還流する。反応液を放冷後、減圧濃縮し、標記化合物 (参考化合物 4 - 1) 6211 mg (67 %) を得る。

mp 193.0 ~ 198.4

$[\alpha]_D^{20} - 26.2^\circ$  ( $c = 0.51$ , メタノール)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3361, 3033, 2958,  
1732, 1651, 1505, 1265, 1175, 75  
2, 698

5

(以下余白)

10

15

20

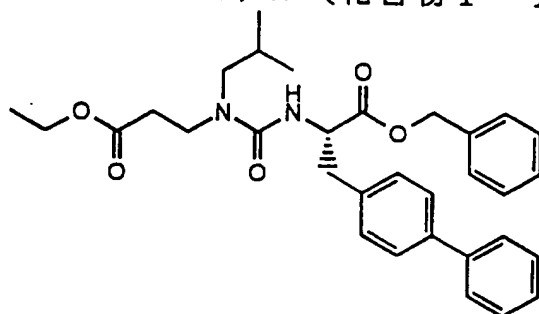
25



## 実施例 1

(2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 -  
エトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プ  
ロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 1)

5



- 10 窒素雰囲気下、(2S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - ビフェ  
ニル) プロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (参考化合物  
1 - 1、1 g)、1, 1' - カルボニルジイミダゾール (5  
29 mg) およびイミダゾール (185 mg) にテトラヒド  
ロフラン (14 ml) を加え、室温で20分間攪拌する。反  
15 応液に、3 - (N - イソブチル) アミノプロピオン酸エチル  
エステル塩酸塩 (599 mg) を加え、1時間加熱還流する。  
放冷後、反応液に10%クエン酸水溶液を加え、ジエチルエ  
ーテルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物を  
20 シリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 (化合物 1  
- 1) 1.42 g (98%) を得る。

$[\alpha]_D^{20} - 26.8^\circ$  (c = 1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3030, 295  
9, 2871, 1732, 1651, 1519, 1455,

25 1188

実施例 1 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 -

tert.-ブトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 2)

$[\alpha]_D^{20} - 23.9^\circ$  ( $c = 0.98$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3029, 2965, 1726, 1644, 1519, 1487, 1455

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 3)

10  $[\alpha]_D^{20} - 29.9^\circ$  ( $c = 0.29$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3447, 3030, 2958, 1733, 1651, 1516, 1487, 1386, 1259, 1173, 756, 698

15 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2R S) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 5 - メチルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 4)

20  $[\alpha]_D^{20} - 19.4^\circ$  ( $c = 1.1$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 3359, 2957, 2869, 1723, 1651, 1511, 1152, 1008, 846, 757, 698

25 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2R S) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 5)

$[\alpha]_D^{20} - 11.6^\circ$  ( $c = 0.52$ , クロロホル

ム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 3360, 2961, 1724, 1650, 1514, 1455, 1368, 1253, 1152

5

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 6)

10  $[\alpha]_D^{20} - 23.2^\circ$  ( $c = 0.53$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3447, 2957, 1729, 1650, 1513, 1454, 1256, 1185, 757, 698

15 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 7)

20  $[\alpha]_D^{20} - 21.2^\circ$  ( $c = 1.0$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 3358, 2959, 1723, 1650, 1511, 1454, 1256, 1150, 757, 698

25 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 8)

$[\alpha]_D^{20} - 20.3^\circ$  ( $c = 0.049$ , メタノー

ル)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 3029, 2956, 1733, 1653, 1509, 1454, 1385, 1174, 754, 698

5

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - tert. - ブトキシカルボニル - 5 - フェニルペンチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 9)

10  $[\alpha]_D^{20} - 29.5^\circ$  ( $c = 0.073$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3366, 3028, 2958, 1722, 1651, 1505, 1367, 1152, 758, 698

15

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - tert. - ブトキシカルボニル - 6 - フェニルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 10)

20  $[\alpha]_D^{20} - 20.1^\circ$  ( $c = 0.63$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3363, 2933, 1723, 1652, 1510, 1367, 1153, 756, 698

25 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ - 2 - ベンジルオキシカルボニルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 11)

$[\alpha]_D^{20} -15.2^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3342, 2957, 1742, 1657, 1514, 1455, 1251, 1172, 1114, 754, 698

5

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - フルオロ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 12)

10  $[\alpha]_D^{20} -27.9^\circ$  ( $c=0.48$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3359, 3032, 2958, 1736, 1650, 1498, 1455, 1386, 1173, 1008, 819, 752, 698

15 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - クロロ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 13)

20  $[\alpha]_D^{20} -17.8^\circ$  ( $c=0.29$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3789, 3659, 2960, 1732, 1651, 1504, 1486, 1215, 1142, 1006

25 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - メチル) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 14)

$[\alpha]_D^{20} - 28.3^\circ$  ( $c = 1.4$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3447, 3030, 2958, 1731, 1645, 1501, 1182, 910, 809, 734, 699

5

• (2S) - 2 - [3 - (2-ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3-イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (3'-メトキシ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-15)

10

• (2S) - 2 - [3 - (2-ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3-イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2'-メトキシ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-16)

15  $[\alpha]_D^{20} - 15.4^\circ$  ( $c = 0.74$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3360, 3065, 2959, 1731, 1649, 1516, 1455, 1179

20 • (2S) - 2 - [3 - (2-ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3-イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2-ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-17)

25  $[\alpha]_D^{20} - 38.6^\circ$  ( $c = 0.093$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 1732, 1644, 1531, 1359, 1175, 756, 699

• (2RS) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニル  
エチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (3 - ビフェニ  
リル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 18)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3364, 2957, 173  
5 4, 1648, 1512, 1173, 755, 698

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエ  
チル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1, 1' : 4',  
1'' - テルフェニル - 4 - イル) プロピオン酸ベンジルエス  
10 テル (化合物 1 - 19)

mp 96.0 ~ 99.0 °C

$[\alpha]_D^{20}$  - 20.1° (c = 0.51, クロロホル  
ム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3385, 2954, 1734,  
15 1626, 1519, 1366, 1291

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエ  
チル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1, 1' : 2',  
1'' - テルフェニル - 4 - イル) プロピオン酸ベンジルエス  
20 テル (化合物 1 - 20)

$[\alpha]_D^{20}$  - 17.8° (c = 0.67, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 3032, 295  
8, 2362, 1733, 1651, 1514, 1475,  
1386, 746, 699

25

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエ  
チル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフ  
チル) フェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1

- 21)

$[\alpha]_D^{20} - 22.5^\circ$  ( $c = 0.48$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3032, 2958, 1735, 1651, 1502, 1173, 751, 698

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 22)

$[\alpha]_D^{20} - 28.3^\circ$  ( $c = 0.17$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3446, 2957, 1732, 1644, 1514, 1455, 1386, 1173, 779, 697

• (2S) - 2 - [3 - (2 - エトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 23)

20  $[\alpha]_D^{20} - 28.7^\circ$  ( $c = 0.98$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 2959, 1732, 1651, 1510, 1455, 1377, 1342, 1186, 747, 698

25

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 24)



$[\alpha]_D^{20} - 24.1^\circ$  ( $c = 1.1$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3355, 2957, 1735, 1649, 1509, 1172

5 • (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-エトキシカルボニル - 4-フェニルブチル] - 3-イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-25)

10 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-tert.-ブトキシカルボニル - 4-フェニルブチル] - 3-イソブチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-26)

$[\alpha]_D^{20} - 20.5^\circ$  ( $c = 0.50$ , クロロホルム)  
15 μ)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 3361, 2958, 1718, 1653, 1507, 1454, 1367, 1150, 747, 698

20 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-ベンジルオキシ - 2-ベンジルオキシカルボニルエチル] - 3-イソブチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-27)

$[\alpha]_D^{20} - 21.8^\circ$  ( $c = 0.98$ , クロロホルム)  
25 μ)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3343, 3062, 2958, 1742, 1651, 1511, 1455, 1175, 1115

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [2 - (1 - ブロモ) ナフチル] プロピオン酸メチルエステル (化合物 1 - 28)

5 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3366, 2955, 1732, 1644, 1519, 1176, 1074, 1029, 1002, 816, 750, 698

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [2 - (6 - メトキシ) ナフチル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 29)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 26.2° (c = 0.51, メタノール)  
15 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3361, 3033, 2958, 1732, 1651, 1607, 1505, 1265, 1175, 853, 753, 698

• (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 30)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 32.5° (c = 1.0, メタノール)  
20 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2958, 1736, 1650, 1511, 1455, 1386, 1174, 753, 698

25

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 - ジエトキシホスホニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 31)

$[\alpha]_D^{20} -18.5^\circ$  ( $c=1.0$ , クロロホルム)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 3030, 2959, 2358, 1741, 1644, 1520, 1487, 1408, 1388, 1368, 1186, 1028, 975, 759, 698

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 - tert.-ブトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸エチルエステル (化合物 1 - 32)

10

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 - エトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブルエステル (化合物 1 - 33)

15 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシカルボニルプロピル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 34)

20 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - エトキシカルボニル - 5 - メチルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 1 - 35)

25 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 2 - メトキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 36)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ  
カルボニル - 2 - イソブトキシエチル] - 3 - イソブチルウ  
レイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸ベンジル  
5 エステル (化合物 1 - 37)

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2  
RS) - 2 - エトキシカルボニル - 3 - フェニルプロピル]  
- 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエ  
10 ステル (化合物 1 - 38)

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2  
RS) - 2 - tert.- ブトキシカルボニル - 4 - フェニルブチ  
ル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸エチルエステ  
15 ル (化合物 1 - 39)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ  
カルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイ  
ド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸エチルエステ  
20 ル (化合物 1 - 40)

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2  
RS) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] -  
3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエス  
25 テル (化合物 1 - 41)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ  
カルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイ

ド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 1 - 4 2)

5 • (2 S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - メチル - 2 - ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 4 3)

10 • (2 S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - ヒドロキシ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 4 4)

15 • (2 S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - メトキシ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 4 5)

20 • (2 S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 4 6)

25 • (2 S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (3' - ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 4 7)

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ  
カルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - [ 4 - (4' - フルオロ) ビフェニル ] プロピ  
オン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 48)

5

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ  
カルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - [ 4 - (4' - クロロ) ビフェニル ] プロピ  
オン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 49)

10

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ  
カルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - [ 4 - (4' - メチル) ビフェニル ] プロピ  
オン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 50)

15

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ  
カルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - [ 4 - (4' - メチル - 2 - ニトロ) ビフェニル ] プロピ  
オン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 51)

20

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ  
カルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - [ 4 - (4' - ヒドロキシ) ビフェニル ] プロ  
ピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 52)

25

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ  
カルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - [ 4 - (4' - メトキシ) ビフェニル ] プロピ  
オン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 53)

オン酸ベンジルエステル（化合物 1-53）

・（2S）-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシ  
カルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイ  
5 ド]-3-[4-(3'-メトキシ)ビフェニリル]プロピ  
オン酸ベンジルエステル（化合物 1-54）

・（2S）-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシ  
カルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイ  
10 ド]-3-[4-(2'-メトキシ)ビフェニリル]プロピ  
オン酸ベンジルエステル（化合物 1-55）

・（2S）-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシ  
カルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイ  
15 ド]-3-[4-(4'-ニトロ)ビフェニリル]プロピ  
オン酸ベンジルエステル（化合物 1-56）

・（2S）-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシ  
カルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイ  
20 ド]-3-[4-(3'-ニトロ)ビフェニリル]プロピ  
オン酸ベンジルエステル（化合物 1-57）

・（2S）-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシ  
カルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイ  
25 ド]-3-[4-(2-ニトロ)ビフェニリル]プロピ  
オン酸ベンジルエステル（化合物 1-58）

・（2RS）-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキ

シカルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(3-ビフェニリル)プロピオン酸ベンジルエステル(化合物1-59)

5. (2S)-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシカルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(1,1':4',1''-テルフェニル-4-イル)プロピオン酸ベンジルエステル(化合物1-60)
10. (2S)-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシカルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(1,1':2',1''-テルフェニル-4-イル)プロピオン酸ベンジルエステル(化合物1-61)
15. (2S)-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシカルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイド]-3-[4-(2-ナフチル)フェニル]プロピオン酸ベンジルエステル(化合物1-62)
20. (2S)-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシカルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイド]-3-[4-(1-ナフチル)フェニル]プロピオン酸ベンジルエステル(化合物1-63)
25. (2S)-2-[3-[(2RS)-2-エトキシカルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸 tert.-ブチルエステル(化合物1-64)



・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - [ 2 - (1 - ブロモ) ナフチル ] プロピオン酸メチルエステル (化合物 1 - 6 5)

5

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - [ 2 - (6 - メトキシ) ナフチル ] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 6 6)

10

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 6 7)

15

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - メチルウレイド ] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 6 8)

20

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - メチルウレイド ] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 6 9)

25

・ (2 S) - 2 - [ 3 - ベンジル - 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル ] ウレイド ] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸ベンジルエステル

## (化合物 1 - 7 0)

- (2 S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] ウレイド]
- 5 - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 7 1)

- (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - カルバモイルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 7 2)
- 10

- (2 S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオンアミド (化合物 1 - 7 3)
- 15

- (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - カルバモイルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオンアミド (化合物 1 - 7 4)

- (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルバモイル - 5 - メチルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 7 5)
- 20

- (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルバモイル - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 7 6)
- 25

・ (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - カルバモイル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 7 7)

5

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオンアミド (化合物 1 - 7 8)

10

・ (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - カルバモイル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] プロピオンアミド (化合物 1 - 7 9)

15 ・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ - 2 - カルバモイルエチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 8 0)

20 ・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - カルバモイル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 8 1)

25 ・ (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [ 3 - (2 - ジエトキシホスホニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド ] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 8 2)

・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - イソブチル - 3 - (2 - イソプロピルオキシカルボニルエチル) ウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 83)

$[\alpha]_D^{20} - 21.4^\circ$  (c = 0.99, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3391, 3030, 2959, 2871, 1732, 1651, 1519, 1186, 1108, 760, 697

10 ・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2S or 2R) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 84)

化合物 1 - 7 の単一のジアステレオ異性体

15 化合物 1 - 85 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 20.8^\circ$  (c = 1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 3028, 2959, 1723, 1651, 1367, 756, 698

20 ・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2R or 2S) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 85)

化合物 1 - 7 の単一のジアステレオ異性体

25 化合物 1 - 84 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 17.6^\circ$  (c = 1.0, メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3450, 3028, 2959, 1723, 1651, 1512, 1367, 757, 6

9 8

- (2 S) - 2 - [ 3 - ( 2 - tert. - ブトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - ( 2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 8 6)

$[\alpha]_D^{20} - 27.9^\circ$  (c = 1. 0, クロロホルム)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3441, 3293, 3053, 3007, 1731, 1623, 1528, 1495, 1387, 827, 753

10

- (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 S or 2 R) - 2 - tert. - ブトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - ( 2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 8 7)

- 15 化合物 1 - 2 6 の単一のジアステレオ異性体

化合物 1 - 8 8 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 15.2^\circ$  (c = 1. 1, クロロホルム)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3449, 3364, 2960, 1723, 1650, 1511, 1455, 1367, 1151, 751, 699

20

- (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R or 2 S) - 2 - tert. - ブトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - ( 2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 8 8)

25

化合物 1 - 2 6 の単一のジアステレオ異性体

化合物 1 - 8 7 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 26.7^\circ$  (c = 0. 99, クロロホルム)

ム)

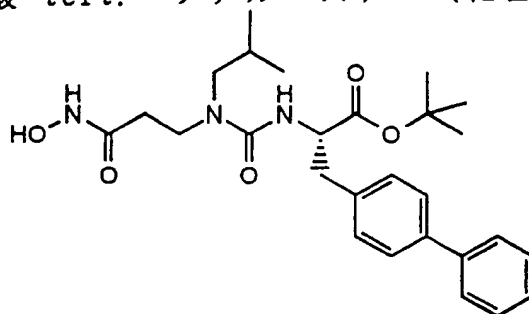
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2958, 1722, 1654, 1508, 1454, 1367, 1152, 748, 699

5

## 実施例 2

(2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシカルバモイルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert. - ブチルエステル (化合物 2 - 1)

10



- 15 塩化ヒドロキシアモンニウム (1.34 g) のメタノール (33 ml) 溶液に 28% ナトリウムメトキシド / メタノール (7.4 ml) を加え、室温で 5 分間攪拌する。氷冷下、(2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 - エトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロ
- 20 ピオン酸 tert. - ブチルエステル (化合物 1 - 33、7.7 g) のメタノール (66 ml) 溶液に反応液を加え、氷冷下で 15 分間、さらに室温で一晩攪拌する。反応液に 10% クエン酸水溶液を加えて pH を 5 に調整した後、減圧濃縮してメタノールを留去する。得られる溶液を酢酸エチルで抽出し、
- 25 飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 (化合物 2 - 1) を得る。

実施例 2 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - tert.-ブトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオノヒドロキサム酸 (化合物 2 - 2)
- 5 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシカルバモイルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオノヒドロキサム酸 (化合物 2 - 3)
- 10 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 5 - メチルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 2 - 4)
- 15 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 2 - 5)
- 20 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 tert.- ブチルエステル (化合物 2 - 6)
- 25 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオノヒドロキサム酸 (化合物 2 - 7)

・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオノヒドロキサム酸 (化合物 2 - 8)

5

・ (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ベンジルオキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸 tert.-ブチルエステル (化合物 2 - 9)

10

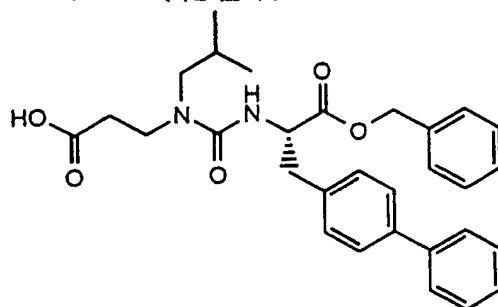
・ (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 tert.-ブチルエステル (化合物 2 - 10)

15

### 実施例 3

(2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 3 - 1)

20



25

(2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - tert.-ブトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 2、7. 84 g) に 4. 0 N 塩酸 / ジオキサン (35 ml) を加え、室



温で3時間30分攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物（化合物3-1）6.12g（87%）を非晶性粉末として得る。

- 5      $[\alpha]_D^{20} -28.0^\circ$  ( $c=0.98$ , メタノール)  
      IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3029, 2959, 1731, 1615, 1523, 1487, 1451, 1190

実施例3と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 10   • (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル（化合物3-2）

- $[\alpha]_D^{20} -24.6^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
 15   IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 2958, 1732, 1614, 1519, 1455, 1190, 758, 698

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル（化合物3-3）
- 20

- $[\alpha]_D^{20} -27.0^\circ$  ( $c=0.49$ , クロロホルム)  
 25   IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3441, 2958, 1734, 1617, 1522, 1454, 1190, 751, 699

- ・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - ホスホニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 4)
- $[\alpha]_D^{20} - 23.6^\circ$  (c = 0.38, ジメチルスルホキシド)
- IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3384, 2959, 1736, 1695, 1602, 1538, 1488, 1248, 1152, 1008, 940, 761, 689
- 10 ・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R) - 2 - カルボキシ - 5 - メチルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 3 - 5)
- 15 ・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R) - 2 - カルボキシ - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 3 - 6)
- 20 ・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 7)
- 25 ・ (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R) - 2 - カルボキシ - 5 - フェニルペンチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 3 - 8)

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R S) - 2 - カルボキシ - 6 - フェニルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物  
5 3 - 9)

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - ヒドロキシカルバモイルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 10)

10

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオノヒドロキサム酸 (化合物 3 - 11)

15 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R S) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 5 - メチルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 12)

20 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R S) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 13)

25 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R S) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 3 - 14)

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2

R S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソ  
ブチルウレイド] プロピオノヒドロキサム酸 (化合物 3 - 1  
5)

5 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシ  
- 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブチルウ  
レイド] - 3 - (4 - ビフェニリル) プロピオン酸 (化合物  
3 - 1 6)

10 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ヒドロキシカル  
バモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド]  
- 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 3 - 1 7)

• (2 S) - 2 - [3 - (2 - ホスホニルエチル) - 3 - イ  
15 ソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸  
(化合物 3 - 1 8)

• (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2  
S or 2 R) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3  
20 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化  
合物 3 - 1 9)

化合物 3 - 2 の単一のジアステレオ異性体

化合物 3 - 2 0 のジアステレオ異性体

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> - 21.1° (c = 0.36, メタノール)  
25 IR (Film, cm<sup>-1</sup>) 3445, 2958, 173  
2, 1617, 1519, 1387, 1345, 1190,  
758, 698

・ (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2 R or 2 S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 3 - 20)

- 5 化合物 3 - 2 の単一のジアステレオ異性体  
化合物 3 - 19 のジアステレオ異性体

・ (2 S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸

- 10 (化合物 3 - 21)

$[\alpha]_D^{20} - 33.7^\circ$  (c = 1.0, クロロホルム)

mp 102.5 ~ 104.5 °C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3379, 2960, 1741, 1609, 1533, 1365, 1272, 1077, 953, 817, 782, 746, 695

- ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 S or 2 R) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 3 - 22)

化合物 3 - 3 の単一のジアステレオ異性体

化合物 3 - 23 の単一のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 22.8^\circ$  (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 3027, 2958, 1732, 1615, 1524, 1455, 1190, 751, 699

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R or 2 S) - 2 - カルボキ

シ-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイド]-3-  
 -(2-ナフチル)プロピオン酸ベンジルエステル(化合物  
 3-23)

化合物3-3の単一のジアステレオ異性体

5 化合物3-22の単一のジアステレオ異性体

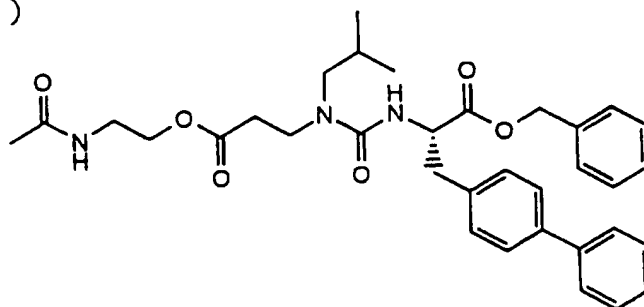
• (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-ブトキシ  
 カルボニル-4-フェニルブチル]-3-イソブチルウレイ  
 ド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸ベンジルエステル  
 10 (化合物3-24)

$[\alpha]_D^{20} -22.3^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3447, 3061, 302  
 7, 2958, 2871, 1732, 1615, 1509,  
 1372, 1180, 746, 699

15

#### 実施例 4

(2S)-2-[3-[2-(2-アセトアミドエトキシ  
 カルボニル)エチル]-3-イソブチルウレイド]-3-  
 (4-ビフェニリル)プロピオン酸ベンジルエステル(化合  
 20 物4-1)



25

氷冷下、(2S)-3-(4-ビフェニリル)-2-[3-  
 -(2-カルボキシエチル)-3-イソブチルウレイド]プロ  
 ピオン酸ベンジルエステル(化合物3-1、1.35g)、

- 2-アセトアミドエタノール (291 mg)、4-ジメチル  
 アミノピリジン (164 mg) のジクロロメタン (7 ml)  
 溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド (665 mg) の  
 ジクロロメタン (6 ml) 溶液を加え、30分間攪拌する。
- 5 さらに反応液を室温で24時間攪拌した後、析出する不溶物  
 をろ過で除去し、ろ液を減圧濃縮する。得られる油状物をシリ  
 カゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 (化合物4-  
 1) 1.29 g (82%) を得る。

$[\alpha]_D^{20} - 21.1^\circ$  ( $c = 1.2$ , メタノール)

10 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308, 2959, 1735, 1636, 1521, 1279, 1177, 756, 698

実施例4と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 15 • (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3-イソプ  
 チル - 3 - [2 - (2-メトキシフェノキシカルボニル) エ  
 チル] ウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物4  
 - 2)

$[\alpha]_D^{20} - 28.1^\circ$  ( $c = 1.0$ , メタノール)

20 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3367, 3029, 2958, 2871, 2839, 1746, 1651, 1607, 1501, 1464

- (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3 - [2 -  
 25 (5-インダニルオキシカルボニル) エチル] - 3-イソプ  
 チルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物4-  
 3)

$[\alpha]_D^{20} - 27.6^\circ$  ( $c = 1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3368, 2957, 1748, 1648, 1513, 1145, 758, 698

5 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2-アセトアミドエトキシカルボニル) - 4-フェニルブチル] - 3-イソブチルウレイド] - 3 - (4-ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4-4)

$[\alpha]_D^{20} - 20.4^\circ$  ( $c = 1.0$ , メタノール)  
 10 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2957, 1732, 1634, 1519, 1455, 1260, 1171, 756, 698

15 • (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3-イソブチル - 3 - [(2RS) - 2 - (2-メトキシフェノキシカルボニル) - 4-フェニルブチル] ウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4-5)

$[\alpha]_D^{20} - 25.6^\circ$  ( $c = 0.53$ , メタノール)  
 20 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3449, 3062, 3028, 2957, 1749, 1651, 1500, 1455, 1258

25 • (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (5-インダニルオキシカルボニル) - 4-フェニルブチル] - 3-イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4-6)

$[\alpha]_D^{20} - 24.0^\circ$  ( $c = 0.97$ , メタノール)  
 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3448, 3061, 2956, 1746, 1650, 1513, 1142, 756, 6



9 8

• (2 S) - 2 - [ 3 - ( 2 - ベンジルオキシカルボニルエ  
チル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - ( 4 - ビフェニリ  
5 ル) プロピオン酸 2 - アセトアミドエチルエステル (化合  
物 4 - 7)

• (2 S) - 2 - [ 3 - ( 2 - ベンジルオキシカルボニルエ  
チル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - ( 4 - ビフェニリ  
10 ル) プロピオン酸 2 - メトキシフェニルエステル (化合物  
4 - 8)

• (2 S) - 2 - [ 3 - ( 2 - ベンジルオキシカルボニルエ  
チル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - ( 4 - ビフェニリ  
15 ル) プロピオン酸 5 - インダニルエステル (化合物 4 - 9)

• (2 S) - 2 - [ 3 - [ ( 2 R S) - 2 - ( 2 - アセトア  
ミドエトキシカルボニル) - 5 - メチルヘキシル] - 3 - イ  
ソブチルウレイド] - 3 - ( 4 - ビフェニリル) プロピオン  
20 酸ベンジルエステル (化合物 4 - 1 0)

• (2 S) - 3 - ( 4 - ビフェニリル) - 2 - [ 3 - イソブ  
チル - 3 - [ ( 2 R S) - 2 - ( 2 - メトキシフェノキシカ  
ルボニル) - 5 - メチルヘキシル] ウレイド] プロピオン酸  
25 ベンジルエステル (化合物 4 - 1 1)

• (2 S) - 3 - ( 4 - ビフェニリル) - 2 - [ 3 - [ ( 2  
R S) - 2 - ( 5 - インダニルオキシカルボニル) - 5 - メ

チルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4 - 1 2)

5 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - (2 - アセトアミドエトキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4 - 1 3)

10 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - イソブチル - 3 - [(2 R S) - 2 - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] ウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4 - 1 4)

15 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - (5 - インダニルオキシカルボニル) - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4 - 1 5)

20 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸 2 - アセトアミドエチルエステル (化合物 4 - 1 6)

25 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸 2 - メトキシフェニルエステル (化合物 4 - 1 7)

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - ( 4 - ビフェニリル ) プロピオン酸 5 - インダニルエステル ( 化合物 4 - 1 8 )

5

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ( 2 - アセトアミドエトキシカルボニル ) - 2 - ベンジルオキシエチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - ( 4 - ビフェニリル ) プロピオン酸ベンジルエステル ( 化合物 4 - 1 9 )

10

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ - 2 - ( 2 - メトキシフェノキシカルボニル ) エチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - ( 4 - ビフェニリル ) プロピオン酸ベンジルエステル ( 化合物 4 - 2 0 )

15

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ - 2 - ( 5 - インダニルオキシカルボニル ) エチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - ( 4 - ビフェニリル ) プロピオン酸ベンジルエステル ( 化合物 4 - 2 1 )

20

・ (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ( 2 - アセトアミドエトキシカルボニル ) - 4 - フェニルブチル ] - 3 - イソブチルウレイド ] - 3 - ( 2 - ナフチル ) プロピオン酸ベンジルエステル ( 化合物 4 - 2 2 )

25

・ (2 S) - 2 - [ 3 - イソブチル - 3 - [ (2 R S) - 2 - ( 2 - メトキシフェノキシカルボニル ) - 4 - フェニルブチル ] ウレイド ] - 3 - ( 2 - ナフチル ) プロピオン酸ベン

ジルエステル (化合物 4-23)

- 5 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (5-インダニ  
ルオキシカルボニル) - 4-フェニルブチル] - 3-イソブ  
チルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピオン酸ベンジ  
ルエステル (化合物 4-24)

- 10 • (2S) - 3 - (4-ビフェニリル) - 2 - [3 - (2-  
メトキシカルボニルエチル) - 3-イソブチルウレイド] プ  
ロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4-25)

$[\alpha]_D^{20} - 24.7^\circ$  (c = 0.83, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 2956, 1737, 1645, 1519, 1438, 1257, 1175

15

- (2S) - 3 - (4-ビフェニリル) - 2 - [3 - (2-  
ブトキシカルボニルエチル) - 3-イソブチルウレイド] プ  
ロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4-26)

mp 43.5 ~ 46.9°C (分解)

- 20  $[\alpha]_D^{20} - 21.6^\circ$  (c = 1.0, クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3350, 3030, 2958, 1732, 1644, 1519, 1487, 1178, 1008, 758, 697

- 25 • (2S) - 2 - [3 - (2-イソブトキシカルボニルエチ  
ル) - 3-イソブチルウレイド] - 3 - (4-ビフェニリル)  
プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4-27)

$[\alpha]_D^{20} - 20.6^\circ$  (c = 0.98, クロロホルム)

ム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3349, 2959, 1733, 1652, 1517, 1467, 1382, 1186

- 5 • (2S) - 2 - [3 - [2 - (4 - アセトアミド) フェノキシカルボニルエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4 - 28)

$[\alpha]_D^{20} - 19.2^\circ$  ( $c = 0.18$ , クロロホルム)

10 ム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3308, 2960, 1745, 1672, 1633, 1537, 1507, 1408, 1194, 757

- 15 • (2S) - 2 - [3 - (2 - ブトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4 - 29)

$[\alpha]_D^{20} - 29.9^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3355, 3056, 2959, 1733, 1647, 1514, 1184, 818, 747, 699

- 25 • (2S) - 2 - [3 - [(2S or 2R) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 4 - 30)

化合物 1 - 25 の単一のジアステレオ異性体

化合物 4 - 31 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 23.9^\circ$  ( $c = 0.97$ , クロロホルム)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 3373, 2957, 1867, 1729, 1653, 1507, 1253, 1185, 746, 698

• (2S) - 2 - [3 - [(2R or 2S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸ベンジルエステル  
10 (化合物 4 - 31)

化合物 1 - 25 の単一のジアステレオ異性体

化合物 4 - 30 のジアステレオ異性体

• (2S) - 2 - [3 - [(2S or 2R) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 4 - アセトアミド  
15 フェニルエステル (化合物 4 - 32)

mp 130°C

$[\alpha]_D^{20} - 37.3^\circ$  ( $c = 0.46$ , メタノール)  
20 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3363, 3302, 2960, 1761, 1730, 1674, 1626, 1539, 1506, 1454, 1268, 1195

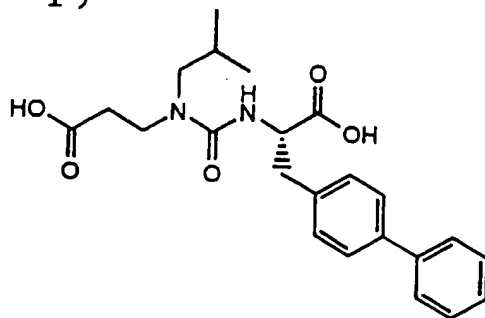
(以下余白)

25

## 実施例 5

(2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 1)

5



- 10 窒素雰囲気下、(2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 3、270 mg) のメタノール (5 ml) 溶液に、5 %パラジウムオンカーボン (50 mg) を加え、水素雰囲気
- 15 下で1時間30分攪拌する。セライトろ過によりパラジウムオンカーボンを除去し、ろ液を減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 (化合物 5 - 1)

90 mg (48.4%) を得る。

- 20 mp 131 ~ 133 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} - 11.9^\circ$  (c = 1.0, メタノール)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2958, 1720, 1592, 1526, 1488, 1278, 1240, 764

4

25

実施例 5 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 - エトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プ

## ロピオン酸 (化合物 5-2)

m p 76.5 ~ 81.8 °C (ジエチルエーテル-ヘキサン)

5  $[\alpha]_D^{20} -11.9^\circ$  (c=0.99, メタノール)  
 I R (K B r,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3391, 2965, 1720,  
 1634, 1523, 1489, 1447, 1190

• (2S) - 2 - [3 - [2 - (2 - アセトアミドエトキシ  
 カルボニル) エチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 -  
 10 (4 - ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 5-3)

m p 60.5 ~ 71.5 °C (ヘキサン-酢酸エチル)  
 $[\alpha]_D^{20} -9.5^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)  
 I R (K B r,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3392, 2958, 1735,  
 1709, 1658, 1631, 1537, 1489, 11  
 15 79, 762, 698

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - イソブ  
 チル - 3 - [2 - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エ  
 チル] ウレイド] プロピオン酸 (化合物 5-4)  
 20  $[\alpha]_D^{20} -33.3^\circ$  (c=0.99, クロロホル  
 ム)

I R (K B r,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2958, 1761,  
 1607, 1501, 1465, 1310, 1258

25 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [2 -  
 (5 - インダニルオキシカルボニル) エチル] - 3 - イソブ  
 チルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5-5)

$[\alpha]_D^{20} -24.5^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)



IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2958, 1754,  
1610, 1524, 1145, 757, 697

• (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3 - [(2  
5 RS) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソ  
ブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 6)

$[\alpha]_D^{20} - 43.5^\circ$  ( $c = 0.26$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2957, 1734, 1602,  
10 1522, 1452, 1203, 756, 697

• (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3 - [(2  
RS) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] -  
3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 7)

15  $[\alpha]_D^{20} 4.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , メタノール)

IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2957, 287  
0, 1727, 1612, 1520, 1454, 1199,  
756, 699

20 • (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2-アセトア  
ミドエトキシカルボニル) - 4 - フェニルブチル] - 3 - イ  
ソブチルウレイド] - 3 - (4-ビフェニル) プロピオン  
酸 (化合物 5 - 8)

$[\alpha]_D^{20} - 7.5^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)

25 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3305, 2958, 1733,  
1628, 1519, 1454, 1197, 757, 698

• (2S) - 3 - (4-ビフェニル) - 2 - [3 - イソブ

チル-3-[ (2RS) -2-(2-メトキシフェノキシカルボニル)-4-フェニルブチル] ウレイド] プロピオン酸  
(化合物5-9)

5  $[\alpha]_D^{20} -34.3^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 3027, 2958,  
1754, 1609, 1500, 1258, 1195, 1172, 1135, 1110

10 • (2S) -3-(4-ビフェニリル)-2-[3-[ (2RS) -2-(5-インダニルオキシカルボニル)-4-フェニルブチル] -3-イソブチルウレイド] プロピオン酸  
(化合物5-10)

15  $[\alpha]_D^{20} -20.8^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3436, 3027, 2956,  
1748, 1608, 1520, 1142, 755, 698

• (2S) -3-(4-ビフェニリル)-2-[3-[ (2RS) -2-カルボキシ-5-フェニルペンチル] -3-イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物5-11)

20  $[\alpha]_D^{20} -39.7^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2959, 1726,  
1603, 1523, 1487, 1203, 756, 698

25 • (2S) -3-(4-ビフェニリル)-2-[3-[ (2RS) -2-カルボキシ-6-フェニルヘキシル] -3-イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物5-12)

$[\alpha]_D^{20} -39.8^\circ$  (c=0.97, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2933, 1728,  
1603, 1526, 1487, 1201, 757, 698

• (2S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イ  
5 ソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - フルオロ) ビフェ  
ニリル] プロピオン酸 (化合物 5 - 13)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 11.5^{\circ}$  ( $c = 0.52$ , メタノール)  
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1722, 160  
4, 1526, 1498, 1224, 1159, 1076,  
10 820, 757, 667

• (2S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イ  
ソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - メチル) ビフェニ  
リル] プロピオン酸 (化合物 5 - 14)

15 mp 139.5 ~ 142.0 °C (分解)  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 30.3^{\circ}$  ( $c = 0.98$ , クロロホル  
ム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3442, 2959, 1726,  
1704, 1591, 1529, 1500, 1274, 80  
20 4

• (2S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イ  
ソブチルウレイド] - 3 - [4 - (3' - メトキシ) ビフェ  
ニリル] プロピオン酸 (化合物 5 - 15)

25  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 22.8^{\circ}$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1733, 160  
7, 1527, 1482, 1405, 1296, 1213

• (2S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2' - メトキシ) ビフェニリル] プロピオン酸 (化合物 5 - 16)

$[\alpha]_D^{20} - 15.4^\circ$  ( $c = 0.49$ , ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 1728, 1599, 1530, 1488, 1237, 1029

10 • (2RS) - 3 - (3 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 17)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1717, 1606, 1525, 1202, 810, 700

15 • (2S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1, 1' : 2', 1'' - テルフェニル - 4 - イル) プロピオン酸 (化合物 5 - 18)

$[\alpha]_D^{20} - 3.1^\circ$  ( $c = 0.51$ , メタノール)  
20 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3021, 2960, 1721, 1615, 1527, 1449, 1217, 759, 701

25 • (2S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 5 - 19)

$[\alpha]_D^{20} - 34.5^\circ$  ( $c = 1.0$ , ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 1721, 1602,

1 5 2 6, 1 4 1 0, 1 1 9 7, 8 1 3, 7 5 0

• (2 S) - 2 - [ 3 - ( 2 - カルボキシエチル ) - 3 - イ  
ソブチルウレイド ] - 3 - [ 4 - ( 1 - ナフチル ) フェニル ]

5 プロピオン酸 ( 化合物 5 - 2 0 )

mp 1 8 2. 0 °C ( 分解 )

$[\alpha]_D^{20} - 47.3^\circ$  (  $c = 1.0$ , ジメチルスル  
ホキシド )

IR ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$  ) 3 3 6 9, 2 9 5 7, 1 7 2 2,  
10 1 6 1 0, 1 5 3 7, 1 2 3 1, 1 1 6 1, 8 9 8, 8 0 2,  
7 7 6, 6 7 0

• (2 S) - 2 - [ 3 - ( 2 - カルボキシエチル ) - 3 - イ  
ソブチルウレイド ] - 3 - ( 2 - ナフチル ) プロピオン酸

15 ( 化合物 5 - 2 1 )

mp 1 3 2. 8 ~ 1 3 4. 0 °C

$[\alpha]_D^{20} - 24.5^\circ$  (  $c = 0.50$ , メタノール )

IR ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$  ) 3 4 2 8, 2 9 6 0, 1 7 5 0,  
1 7 3 2, 1 7 1 7, 1 6 1 4, 1 5 4 4, 1 2 5 3, 1 1  
20 7 7

• (2 S) - 2 - [ 3 - ( 2 - カルボキシエチル ) - 3 - イ  
ソブチルウレイド ] - 3 - ( 1 - ナフチル ) プロピオン酸  
( 化合物 5 - 2 2 )

25 mp 1 5 0. 0 ~ 1 5 0. 6 °C ( 分解 )

$[\alpha]_D^{20} - 71.9^\circ$  (  $c = 0.32$ , メタノール )

IR ( KBr,  $\text{cm}^{-1}$  ) 3 4 3 0, 1 7 5 1, 1 7 1 5,

1 6 1 4, 1 5 4 3, 1 3 8 5, 1 2 5 3, 1 1 7 5

• (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 -  
カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン  
5 酸 2 - アセトアミドエチルエステル (化合物 5 - 2 3)

• (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 -  
カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン  
酸 2 - メトキシフェニルエステル (化合物 5 - 2 4)

10

• (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - (2 -  
カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン  
酸 5 - インダニルエステル (化合物 5 - 2 5)

15 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - (2 - アセトア  
ミドエトキシカルボニル) - 5 - メチルヘキシル] - 3 - イ  
ソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン  
酸 (化合物 5 - 2 6)

20 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - イソブ  
チル - 3 - [(2 R S) - 2 - (2 - メトキシフェノキシカ  
ルボニル) - 5 - メチルヘキシル] ウレイド] プロピオン酸  
(化合物 5 - 2 7)

25 • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2  
R S) - 2 - (5 - インダニルオキシカルボニル) - 5 - メ  
チルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸  
(化合物 5 - 2 8)

- (2S) - 3 - (4-ビフェニリル) - 2 - [3-イソブチル - 3 - [(2RS) - 2-メトキシカルボニル - 4-フェニルブチル] ウレイド] プロピオン酸 (化合物 5-29)

5

- (2S) - 3 - (4-ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-イソブトキシカルボニル - 4-フェニルブチル] - 3-イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5-30)

10

- (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2-アセトアミドエトキシカルボニル) - 3-フェニルプロピル] - 3-イソブチルウレイド] - 3 - (4-ビフェニリル) プロピオン酸 (化合物 5-31)

15

- (2S) - 3 - (4-ビフェニリル) - 2 - [3-イソブチル - 3 - [(2RS) - 2 - (2-メトキシフェノキシカルボニル) - 3-フェニルプロピル] ウレイド] プロピオン酸 (化合物 5-32)

20

- (2S) - 3 - (4-ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (5-インダニルオキシカルボニル) - 3-フェニルプロピル] - 3-イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5-33)

25

- (2S) - 3 - (4-ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2RS) - 2-カルボキシー - 4-フェニルブチル] - 3-イソブチルウレイド] プロピオン酸エチルエステル (化合物 5-

34)

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソ  
5 ブチルウレイド] プロピオン酸 2 - アセトアミドエチルエ  
ステル (化合物 5 - 35)

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソ  
10 ブチルウレイド] プロピオン酸 2 - メトキシフェニルエス  
テル (化合物 5 - 36)

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2R S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソ  
15 ブチルウレイド] プロピオン酸 5 - インダニルエステル  
(化合物 5 - 37)

• (2S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イ  
ソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - ヒドロキシ) ビフ  
20 エニリル] プロピオン酸 (化合物 5 - 38)

• (2S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イ  
ソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - メトキシ) ビフェ  
ニリル] プロピオン酸 (化合物 5 - 39)

25

• (2S) - 3 - [4 - (4' - アミノ) ビフェニリル] -  
2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレ  
イド] プロピオン酸 (化合物 5 - 40)



• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4  
- (4' - フルオロ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物  
5 5 - 4 1)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4  
- (4' - メチル) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物 5  
10 - 4 2)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4  
- (4' - ヒドロキシ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合  
15 物 5 - 4 3)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4  
- (4' - メトキシ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物  
20 5 - 4 4)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4  
- (3' - メトキシ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物  
25 5 - 4 5)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4

— (2' - メトキシ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物  
5 - 46)

• (2S) - 3 - [4 - (4' - アミノ) ビフェニル] -  
5 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブ  
チル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5  
- 47)

• (2RS) - 3 - (3 - ビフェニル) - 2 - [3 -  
10 [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3  
- イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 48)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1,  
15 1' : 2', 1'' - テルフェニル - 4 - イル) プロピオン酸  
(化合物 5 - 49)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4  
20 - (2 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 5 - 5  
0)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4  
25 - (1 - ナフチル) フェニル] プロピオン酸 (化合物 5 - 5  
1)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - (2 - アセトア

ミドエトキシカルボニル) - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 5 - 5 2)

- 5    • (2 S) - 2 - [3 - イソブチル - 3 - [(2 R S) - 2 - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) - 4 - フェニルブチル] ウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 5 - 5 3)
- 10    • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - (5 - インダニルオキシカルボニル) - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 5 - 5 4)
- 15    • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 5 - 5 5)
- 20    • (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - メチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 5 - 5 6)
- 25    • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - メチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 5 - 5 7)
- (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - (2 - カルバモイルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオ

## ン酸（化合物 5 - 5 8）

・（2 S） - 3 - （4 - ビフェニリル） - 2 - [3 - （2 - カルボキシエチル） - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン

## 5 アミド（化合物 5 - 5 9）

・（2 S） - 3 - （4 - ビフェニリル） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - カルバモイル - 5 - メチルヘキシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸（化合物 5 - 6 0）

10

・（2 S） - 3 - （4 - ビフェニリル） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - カルバモイル - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸（化合物 5 - 6 1）

15 ・（2 S） - 3 - （4 - ビフェニリル） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - カルバモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸（化合物 5 - 6 2）

20 ・（2 S） - 3 - （4 - ビフェニリル） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオンアミド（化合物 5 - 6 3）

25 ・（2 S） - 2 - [3 - [（2 R S） - 2 - カルバモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - （2 - ナフチル） プロピオン酸（化合物 5 - 6 4）

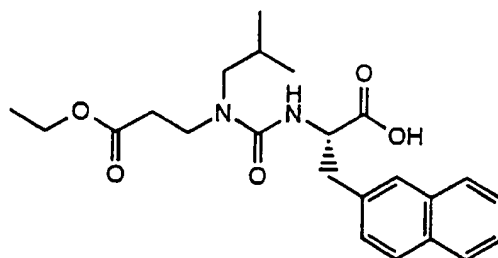
・（2 S） - 3 - （4 - ビフェニリル） - 2 - [3 - （2 - ジエトキシホスホニルエチル） - 3 - イソブチルウレイド]

プロピオン酸 (化合物 5-65)

・ (2S) - 2 - [3 - (2-ジエトキシホスホニルエチル)  
- 3-イソブチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピ  
5 オン酸 (化合物 5-66)

#### 実施例 6

(2S) - 2 - [3 - (2-エトキシカルボニルエチル)  
- 3-イソブチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピ  
10 オン酸 (化合物 6-1)



15

窒素雰囲気下、(2S) - 2 - [3 - (2-エトキシカル  
ボニルエチル) - 3-イソブチルウレイド] - 3 - (2-ナ  
フチル) プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1-23、  
687 mg) のエタノール (14 ml) 溶液に、20%水酸  
20 化パラジウムオンカーボン (70 mg) を加え、水素雰  
囲気下で4時間30分攪拌する。セライトろ過により水酸化  
パラジウムオンカーボンを除去し、ろ液を減圧濃縮する。得られ  
る油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物  
(化合物 6-1) 401 mg (71.1%) を得る。

25 mp 92.0 ~ 95.2 °C (ヘキサン-酢酸エチル)  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -34.6° (c=0.99, クロロホルム)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3413, 2962, 1737,

1 7 1 5, 1 6 0 3, 1 5 3 2, 1 4 5 4, 1 3 1 8, 1 1  
8 7, 7 4 8

実施例 6 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

- 5 • (2 S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [2 - (6 - メトキシ) ナフチル] プロピオン酸 (化合物 6 - 2)

m p 1 0 0 ~ 1 2 7 °C

$[\alpha]_D^{20} - 7.9^\circ$  (c = 0.99, ジメチルスル

10 ホキシド)

I R (K B r,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3 3 5 1, 2 9 6 0, 2 6 0 0,  
1 7 2 7, 1 6 3 6, 1 6 0 8, 1 2 6 5, 1 2 3 0, 1 0  
3 1, 8 5 2, 8 0 9

- 15 • (2 S) - 2 - [3 - [(2 R S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [2 - (6 - メトキシ) ナフチル] プロピオン酸 (化合物 6 - 3)

- 20 • (2 S) - 2 - [3 - (2 - メトキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 6 - 4)

m p 8 2. 5 ~ 8 5. 0 °C

$[\alpha]_D^{20} - 36.5^\circ$  (c = 1.0, クロロホルム)

- 25 I R (K B r,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3 3 5 3, 2 9 5 6, 1 7 3 3,  
1 6 1 1, 1 5 2 2, 1 4 7 0, 1 3 7 8, 1 2 7 8, 1 2  
0 6

- (2 S) - 2 - [3 - (2 - プロトキシカルボニルエチル)

－3－イソブチルウレイド]－3－(4－ビフェニル)プロピオン酸(化合物6－5)

mp 76.7～78.3℃(ジイソプロピルエーテル)

$[\alpha]_D^{20}$  -41.5°(c=0.97, クロロホルム)

IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3372, 2956, 1739, 1719, 1606, 1524, 1190, 762, 694

・(2S)－2－[3－(2－イソプロポキシカルボニルエチル)－3－イソブチルウレイド]－3－(4－ビフェニル)プロピオン酸(化合物6－6)

mp 114.5～115.5℃(ジエチルエーテル－ヘキサン)

$[\alpha]_D^{20}$  -11.9°(c=1.0, メタノール)  
IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3401, 2966, 1731, 1714, 1634, 1521, 1195, 763

・(2S)－2－[3－(2－イソブトキシカルボニルエチル)－3－イソブチルウレイド]－3－(4－ビフェニル)プロピオン酸(化合物6－7)

mp 64.1～66.7℃

$[\alpha]_D^{20}$  -39.5°(c=1.0, クロロホルム)  
IR(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3379, 2961, 1765, 1738, 1720, 1611, 1530, 1490, 1467, 1382, 1280, 1195

・(2S)－2－[3－[2－(4－アセトアミド)フェノキシカルボニルエチル]－3－イソブチルウレイド]－3－

(4-ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 6-8)

mp 100 ~ 107 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20} -4.9^\circ$  (c=0.99, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3307, 2960, 1753,  
5 1671, 1629, 1538, 1507, 1488, 1193, 697

• (2S) - 2 - [3 - (2-ブトキシカルボニルエチル)  
- 3-イソブチルウレイド] - 3 - (2-ナフチル) プロピ  
10 オン酸 (化合物 6-9)

mp 106.2 ~ 108.5 °C (ジイソプロピルエーテ  
ル)

$[\alpha]_D^{20} -34.8^\circ$  (c=1.0, クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3494, 3052, 2958,  
15 1730, 1705, 1605, 1536, 1451, 1414, 1193, 816, 749, 665

• (2S) - 2 - [3 - [(2S or 2R) - 2-エトキシ  
カルボニル-4-フェニルブチル] - 3-イソブチルウレイ  
20 ド] - 3 - (2-ナフチル) プロピオン  
酸 (化合物 6-10)

化合物 6-11 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} -21.7^\circ$  (c=0.95, ジメチルス  
ルホキシド)

25 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3437, 2960, 1728, 1603, 1524, 1454, 1382, 1198, 752



- ・ (2S) - 2 - [3 - [(2R or 2S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 6 - 11)

化合物 6 - 10 のジアステレオ異性体

5

- ・ (2S) - 2 - [3 - [(2S or 2R) - 2 - ブトキシカルボニル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 6 - 12)

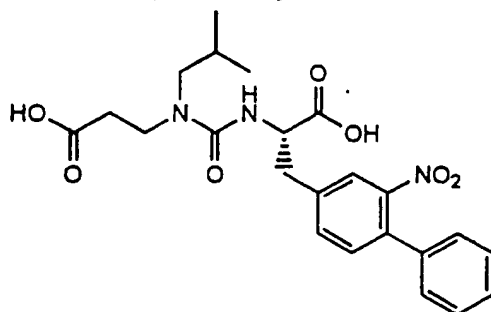
$[\alpha]_D^{20} + 2.7^\circ$  (c = 1.0, クロロホルム)

10 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2959, 1728, 1603, 1524, 1454, 1369, 1198, 753

#### 実施例 7

- 15 (2S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物 7 - 1)

20



- (2S) - 2 - [3 - (2 - ベンジルオキシカルボニルエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (2 - ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸ベンジルエステル (化合物 1 - 17、457 mg) のエタノール (14.4 ml) 溶液に、1 N 水酸化リチウム (1.44 ml) を加え、2 時間攪拌する。反応液に 1 N 塩酸を加えて中性にした後、減圧濃縮

してエタノールを留去する。得られる溶液に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記  
 5 化合物（化合物7-1）230mg（69.9%）を非晶性粉末として得る。

$[\alpha]_D^{20} -20.1^\circ$  ( $c=1.0$ , メタノール)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 1723, 1606,  
 1530, 1362, 1201, 758, 701

10

実施例7と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・(2S)-2-[3-(2-カルボキシエチル)-3-イソブチルウレイド]-3-(1,1':4',1''-テルフェニル-4-イル)プロピオン酸（化合物7-2）

15 mp 147.8~150.2°C（分解）

$[\alpha]_D^{20} -6.6^\circ$  ( $c=0.32$ , メタノール)  
 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2963, 1724, 1614,  
 1523, 1467, 1217

20 ・(2S)-3-(4-ビフェニリル)-2-[3-[(2RS)-2-カルボキシ-5-メチルヘキシル]-3-イソブチルウレイド]プロピオン酸（化合物7-3）

$[\alpha]_D^{20} -46.0^\circ$  ( $c=0.97$ , クロロホルム)

25 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3438, 2958, 1731,  
 1610, 1527, 1487, 1198, 757, 697

・(2S)-3-(4-ビフェニリル)-2-[3-[(2

RS) - 2 - カルボキシ - 3 - フェニルプロピル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 4)

$[\alpha]_D^{20} - 32.3^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3500 ~ 3000 (broad), 2960, 1727, 1602, 1524, 1487, 1447, 1201

• (2S) - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4 - (4' - クロロ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物 7 - 5)

$[\alpha]_D^{20} - 36.1^\circ$  ( $c = 0.34$ , ジメチルスルホキシド)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2961, 1717, 1609, 1532, 1486, 1213, 1141, 1094

15

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 7 - 6)

$[\alpha]_D^{20} - 41.4^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3438, 2959, 1733, 1602, 1525, 1454, 1200, 745, 700

• (2S) - 3 - [2 - (1 - プロモ) ナフチル] - 2 - [3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 7)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3641, 2958, 1724, 1609, 1526, 1431, 1152, 862, 814, 768

- (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - (2 - アセトアミドエトキシカルボニル) - 2 - ベンジルオキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 7 - 8)
- 5
- (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ - 2 - (2 - メトキシフェノキシカルボニル) エチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 7 - 9)
- 10
- (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - ベンジルオキシ - 2 - (5 - インダニルオキシカルボニル) エチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 7 - 10)
- 15
- (2 S) - 2 - [ 3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [ 4 - (4' - メチル - 2 - ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物 7 - 11)
- 20
- (2 S) - 2 - [ 3 - (2 - カルボキシエチル) - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [ 4 - (3' - ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物 7 - 12)
- 25
- (2 S) - 2 - [ 3 - [ (2 R S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [ 4 - (4' - クロロ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物 7 - 13)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4  
- (4' - メチル - 2 - ニトロ) ビフェニル] プロピオン  
5 酸 (化合物 7 - 14)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4  
- (3' - ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物 7  
10 - 15)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - [4  
- (2 - ニトロ) ビフェニル] プロピオン酸 (化合物 7 -  
15 16)

• (2S) - 2 - [3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4  
- フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3 - (1,  
1' : 4', 1'' - テルフェニル - 4 - イル) プロピオン酸  
20 (化合物 7 - 17)

• (2S) - 3 - [2 - (1 - ブロモ) ナフチル] - 2 -  
[3 - [(2RS) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル]  
- 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 7 - 18)  
25

• (2S) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - [(2RS) - 2 -  
カルボキシ - 4 - フェニルブチル] ウレイド] - 3 - (4 -

ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 7-19)

• (2S)-2-[3-ベンジル-3-[(2RS)-2-カルボキシ-4-フェニルブチル]ウレイド]-3-(2-  
5 ナフチル) プロピオン酸 (化合物 7-20)

• (2S)-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシ-2-カルバモイルエチル]-3-イソブチルウレイド]-  
3-(4-ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 7-21)

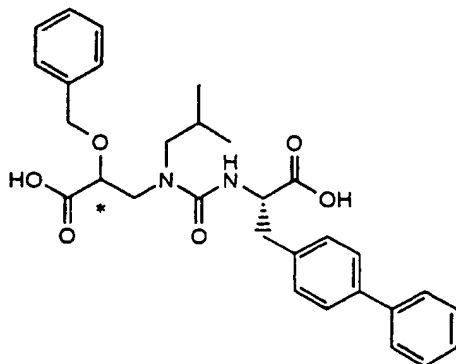
10

### 実施例 8

(2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-ベンジル  
オキシ-2-カルボキシエチル]-3-イソブチルウレイド]  
-3-(4-ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 8-1)

15 および (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-ベン  
ジルオキシ-2-カルボキシエチル]-3-イソブチルウレ  
イド]-3-(4-ビフェニル) プロピオン酸 (化合物 8  
-2)

20



(2S)-2-[3-[(2RS)-2-ベンジルオキシ  
25 -2-ベンジルオキシカルボニルエチル]-3-イソブチル  
ウレイド]-3-(4-ビフェニル) プロピオン酸ベンジ  
ルエステル (化合物 1-11、252 mg) のメタノール  
(1.6 ml) -クロロホルム (1 ml) 混合溶液に、1 N

水酸化リチウム (0.8 ml) を加え、3 時間攪拌する。反応液に 10 % クエン酸水溶液を加えて中性にした後、減圧濃縮してメタノールおよびクロロホルムを留去する。得られる溶液に 10 % クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。

- 5 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 (化合物 8-1) 69 mg (37 %) および (化合物 8-2) 64 mg (34 %) をそれぞれ非晶性粉末として得る。

- 10 • (2S)-2-[3-[(2S or 2R)-2-ベンジロキシ-2-カルボキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸 (化合物 8-1)

化合物 8-2 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} -44.6^\circ$  (c=0.36, クロロホルム)

- 15 μ)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2960, 1740, 1607, 1530, 1210, 1114, 759, 698

- 20 • (2S)-2-[3-[(2R or 2S)-2-ベンジロキシ-2-カルボキシエチル]-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸 (化合物 8-2)

化合物 8-1 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} -69.8^\circ$  (c=0.36, クロロホルム)

μ)

- 25 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3321, 2960, 1732, 1611, 1530, 1209, 1112, 758, 698

実施例 8 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

・ (2S) - 2 - [3 - [(2S or 2R) - 2 - ベンジル  
オキシ - 2 - カルボキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]  
- 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 8 - 3)

化合物 8 - 4 のジアステレオ異性体

5      $[\alpha]_D^{20} - 39.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3500 ~ 3000 (broad), 2957, 1719, 1603, 1529, 1454,  
1209, 1109

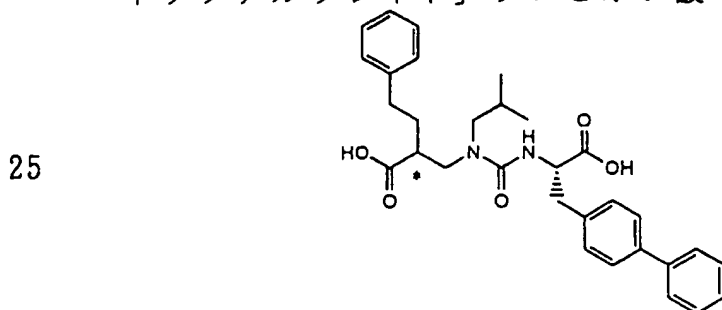
10    ・ (2S) - 2 - [3 - [(2R or 2S) - 2 - ベンジル  
オキシ - 2 - カルボキシエチル] - 3 - イソブチルウレイド]  
- 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 8 - 4)

化合物 8 - 3 のジアステレオ異性体

15      $[\alpha]_D^{20} - 56.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , クロロホルム)  
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3500 ~ 3000 (broad), 2958, 1736, 1601, 1528, 1454,  
1213, 1113

#### 実施例 9

20     (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2  
S or 2R) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3  
- イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 9 - 1)



(2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2



- S or 2 R) - 2 - tert.-ブトキシカルボニル - 4 - フェニ  
 ルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジ  
 ルエステル (化合物 1 - 84、190 mg) に 4.0 N 塩酸  
 / ジオキサン (1.45 ml) を加え、室温で 9 時間 30 分  
 5 攪拌する。反応液を減圧濃縮して得られる油状物をメタノ  
 ール (4 ml) に溶解する。窒素雰囲気下、この溶液に、20  
 % 水酸化パラジウムオンカーボン (40 mg) を加え、水素  
 雰囲気下で 45 分間攪拌する。セライトろ過によりパラジウ  
 ムオンカーボンを除去し、ろ液を減圧濃縮する。得られる油  
 10 状物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、標記化合物 (化  
 合物 9 - 1) 87.4 mg (61.5%) を非晶性粉末とし  
 て得る。

化合物 5 - 6 の単一のジアステレオ異性体

化合物 9 - 2 のジアステレオ異性体

- 15  $[\alpha]_D^{20} - 23.3^\circ$  (c = 0.28, クロロホル  
 ム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2958, 1728,  
 1606, 1524, 1454, 1204, 757, 698

- 20 実施例 9 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2  
 R or 2S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3  
 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物 9 - 2)

化合物 5 - 6 の単一のジアステレオ異性体

- 25 化合物 9 - 1 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 62.2^\circ$  (c = 0.32, クロロホル  
 ム)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2958, 1728, 1603,

1 5 2 3, 1 4 5 3, 1 2 0 4, 7 5 7, 6 9 8

- (2 S) - 2 - [3 - [(2 S or 2 R) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3  
5 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 9 - 3)

化合物 7 - 6 の単一のジアステレオ異性体

化合物 9 - 4 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 27.2^\circ$  (c = 0.50, クロロホルム)

- 10 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 2957, 1730, 1602, 1525, 1454, 1201, 746, 700

- (2 S) - 2 - [3 - [(2 R or 2 S) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド] - 3  
15 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 9 - 4)

化合物 7 - 6 の単一のジアステレオ異性体

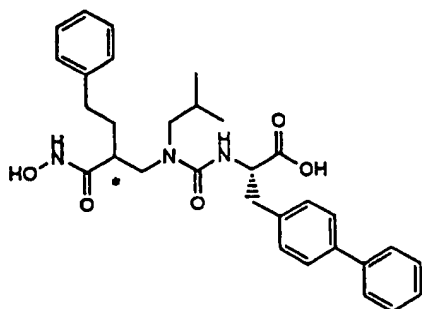
化合物 9 - 3 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 55.2^\circ$  (c = 0.49, クロロホルム)

- 20 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2959, 1730, 1603, 1526, 1454, 1204, 745, 699

#### 実施例 10

- (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2  
25 S or 2 R) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - フェニル  
ブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物  
10 - 1)



5

1) (2S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 -  
 [(2S or 2R) - 2 - カルボキシ - 4 - フェニルブチル]  
 - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル  
 (化合物 3 - 19、125 mg)、o - ベンジルヒドロキシ  
 10 アミン塩酸塩 (66 mg) および 1 - ヒドロキシベンゾトリ  
 アゾール (28 mg) を塩化メチレン (2.5 ml) に懸濁  
 した後、窒素雰囲気下、N - メチルモルホリン (0.09 ml)  
 および塩酸 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロ  
 ピル) カルボジイミド塩酸塩 (40 mg) を加え、室温で 2  
 15 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる油状物に水  
 を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を 10% クエン酸、  
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水  
 硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる油状物を  
 シリカゲルカラムクロマトで精製し、(2S) - 3 - (4 -  
 20 ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2S or 2R) - 2 - ベン  
 ジルオキシカルバモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソ  
 ブチルウレイド] プロピオン酸ベンジルエステル 130 mg  
 (89%) を得る。

$[\alpha]_D^{20} - 40.4^\circ$  (c = 0.36, メタノール)  
 25 IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3445, 3184, 3028, 2958,  
 1953, 1879, 1741, 1632, 1518, 1454,  
 1386, 1175, 1027, 753, 696

2) 窒素雰囲気下、(2S) - 3 - (4 - ビフェニル)  
 - 2 - [3 - [(2S or 2R) - 2 - ベンジルオキシカル  
 バモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウレイド]  
 プロピオン酸ベンジルエステル (109 mg) のテトラヒド  
 5 ロフラン (5 ml) 溶液に、20% 水酸化パラジウムオンカー  
 ボン (12 mg) を加え、窒素雰囲気下で4時間攪拌する。  
 セライトろ過により水酸化パラジウムオンカーボンを除去し、  
 ろ液を減圧濃縮する。得られる油状物をシリカゲルカラムク  
 ロマトで精製し、標記化合物 (化合物 10 - 1) 51 mg  
 10 (63%) を非晶性粉末として得る。

化合物 3 - 14 の単一のジアステレオ異性体

化合物 10 - 2 のジアステレオ異性体

$[\alpha]_D^{20} - 15.5^\circ$  (c = 0.12, クロロホルム)  
 ム)

15 IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3202, 3029, 2925,  
 1880, 1725, 1626, 1519, 1453, 12  
 04, 1030, 1009, 756, 698

実施例 10 と同様の方法を用いて以下の化合物が得られる。

20 • (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2  
 R or 2S) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - フェニル  
 ブチル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物  
 10 - 2)

化合物 3 - 14 の単一のジアステレオ異性体

25 化合物 10 - 1 のジアステレオ異性体

• (2S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 - [(2  
 S or 2R) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 5 - メチルヘ

キシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物  
10 - 3)

化合物 3 - 12 の単一のジアステレオ異性体

化合物 10 - 4 のジアステレオ異性体

5

・ (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2  
R or 2 S) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 5 - メチルヘ  
キシル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合物  
10 - 4)

10 化合物 3 - 12 の単一のジアステレオ異性体

化合物 10 - 3 のジアステレオ異性体

・ (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2  
S or 2 R) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 3 - フェニル  
15 プロピル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合  
物 10 - 5)

化合物 3 - 13 の単一のジアステレオ異性体

化合物 10 - 6 のジアステレオ異性体

20 ・ (2 S) - 3 - (4 - ビフェニリル) - 2 - [3 - [(2  
R or 2 S) - 2 - ヒドロキシカルバモイル - 4 - フェニル  
プロピル] - 3 - イソブチルウレイド] プロピオン酸 (化合  
物 10 - 6)

化合物 3 - 13 の単一のジアステレオ異性体

25 化合物 10 - 5 のジアステレオ異性体

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 S or 2 R) - 2 - ベンジル  
オキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブ

チルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸  
(化合物 10 - 7)

化合物 3 - 16 の単一のジアステレオ異性体

化合物 10 - 8 のジアステレオ異性体

5

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R or 2 S) - 2 - ベンジル  
オキシ - 2 - ヒドロキシカルバモイルエチル] - 3 - イソブ  
チルウレイド] - 3 - (4 - ビフェニル) プロピオン酸  
(化合物 10 - 8)

10 化合物 3 - 16 の単一のジアステレオ異性体

化合物 10 - 7 のジアステレオ異性体

・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 S or 2 R) - 2 - ヒドロキ  
シカルバモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウ  
15 レイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 10  
- 9)

化合物 3 - 17 の単一のジアステレオ異性体

化合物 10 - 10 のジアステレオ異性体

20 ・ (2 S) - 2 - [3 - [(2 R or 2 S) - 2 - ヒドロキ  
シカルバモイル - 4 - フェニルブチル] - 3 - イソブチルウ  
レイド] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸 (化合物 10  
- 10)

化合物 3 - 17 の単一のジアステレオ異性体

25 化合物 10 - 9 のジアステレオ異性体

また、(2 S) - 3 - (4 - ビフェニル) - 2 - [3 -  
(2 - ヒドロキシカルバモイルエチル) - 3 - イソブチルウ

レイド] プロピオン酸 (化合物 3-10) も、同様に合成できる。

[製剤例]

- 5 本発明化合物の経口剤および注射剤の一般的な製剤例を以下に示す。

1) 錠剤

処方 1 100 mg 中

	本発明化合物	1 mg
10	乳糖	66.4 mg
	トウモロコシデンプン	20 mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
	ステアリン酸 マグネシウム	0.6 mg

15

上記処方の錠剤に、コーティング剤 (例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤) 2 mg を用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る (以下の処方の錠剤も同じ)

20

処方 2 100 mg 中

	本発明化合物	5 mg
	乳糖	62.4 mg
25	トウモロコシデンプン	20 mg
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	6 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
	ステアリン酸 マグネシウム	0.6 mg

	コーティング剤	2 m g
	処方 3 1 0 0 m g 中	
	本発明化合物	2 0 m g
5	乳糖	5 1 m g
	トウモロコシデンプン	1 5 m g
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
	ステアリン酸 マグネシウム	1 m g
10	タルク	1 m g
	コーティング剤	2 m g
	処方 4 1 0 0 m g 中	
	本発明化合物	4 0 m g
15	乳糖	3 4 m g
	トウモロコシデンプン	1 0 m g
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	5 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 m g
	ステアリン酸 マグネシウム	2 m g
20	タルク	2 m g
	コーティング剤	2 m g
	処方 5 2 2 0 m g 中	
	本発明化合物	1 0 0 m g
25	乳糖	6 7 m g
	トウモロコシデンプン	2 0 m g
	カルボキシメチルセルロース カルシウム	1 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 m g



ステアリン酸	マグネシウム	4 m g
タルク		4 m g
コーティング剤		5 m g

## 5 2) カプセル剤

処方1 150 m g 中

本発明化合物	5 m g
乳糖	145 m g

- 10 本発明化合物と乳糖の混合比を変えることにより、本発明化合物の成分量が10 m g / カプセル、30 m g / カプセル、50 m g / カプセル、100 m g / カプセルのカプセル剤も調製した。

## 15 3) 顆粒剤

処方1 100 m g 中

本発明化合物	30 m g
マンニトール	46.5 m g
ポリビニルピロリドン K-30	7 m g
20 オイドラギット RL	15 m g
トリアセチン	1.5 m g

処方2 130 m g 中

25 本発明化合物	50 m g
乳糖	55 m g
バレイショデンプン	20 m g
ヒドロキシプロピルセルロース	4 m g
タルク	微量

## 4) 注射剤

処方 1 10 ml 中

	本発明化合物	10 ~ 100 mg
5	塩化ナトリウム	90 mg
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	適量

## 発明の効果

## 10 [薬理試験]

エンドペプチダーゼ 24. 11 活性の測定法として、N-  
 ダンシル-D-アラニル-グリシル-p-ニトロフェニルアラニ  
 ル-グリシン (DAGNPG) を基質として用いて、グリシ  
 ンと p-ニトロフェニルアラニン間のペプチド結合の切断の  
 15 程度によって酵素活性を測定する Florentin らの方法が知  
 られている (Anal. Biochem., 141, 62-69 (1984))。そこ  
 で、この文献に記載された方法に準じて、本発明化合物のエ  
 ンドペプチダーゼ 24. 11 への作用を検討した。

## (実験方法)

20 酵素標品は、Malfloy らの方法 (J. Biol. Chem., 259, 1  
 4365-14370 (1984)) に準じて、以下の方法によりラット腎  
 臓から抽出したものを用いた。

Wistar 系ラットから腎臓を摘出し、トリス-塩酸緩  
 衝液 (5 mM、pH 7.4、125 mM の D-マンニトール  
 25 および 12 mM の塩化マグネシウムを含む) 中でホモジナイ  
 ズした後、低速遠心 (1,000 × g) して上清を得た。そ  
 の上清を 120 分間高速遠心 (7,000 × g) して得られ  
 たペレットをトリス-塩酸緩衝液 (2.5 mM、pH 7.4、

62. 5 mMの D- マンニトールおよび6 mMの塩化マグネシウムを含む)に懸濁した。再度低速遠心、高速遠心の操作をして得られたペレットをヘブス緩衝液(5 mM、pH 7.4)に懸濁することにより酵素標品を得た。

- 5 次に、本発明化合物の酵素標品への作用を検討するため、表1の組成の混合溶液を用いて下記の反応条件で反応を行った。

表 1

10	トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4)	50 mM
	DAGNPG	50 $\mu$ M
	酵素標品	0.3 ~ 0.5 $\mu$ g 蛋白
15	被験化合物	$10^{-11}$ ~ $10^{-4}$ M

上記溶液150  $\mu$ lを37℃で30分間インキュベーションした。これを100℃で5分間煮沸した後、トリス-塩酸緩衝液(50 mM、pH 7.4)を1.35 ml加え、5分間中速遠心(5,000  $\times$  g)して上清を得た。その上清の蛍光強度(波長342 nmで励起、562 nmで発光)を測定した。

被験化合物の酵素標品に対する阻害作用の程度は、下記の式により求めた阻害率で示す。

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{A - B}{A} \times 100$$

A : 被験化合物非存在下での反応液の蛍光強度

5

B : 被験化合物存在下での反応液の蛍光強度

(結果)

表 2 に実験結果の一例として、化合物 5-1、化合物 5-6、化合物 5-21、化合物 7-3、化合物 7-6、化合物  
10 8-1、化合物 9-1、化合物 10-1 におけるエンドペプチダーゼ 24.11 を 50% 阻害するのに要した濃度 (IC<sub>50</sub>) を示す。

表 2

15

	IC <sub>50</sub> (M)
化合物 5-1	1.3 × 10 <sup>-9</sup>
化合物 5-6	5.5 × 10 <sup>-10</sup>
化合物 5-21	9.3 × 10 <sup>-9</sup>
化合物 7-3	4.0 × 10 <sup>-9</sup>
20 化合物 7-6	3.1 × 10 <sup>-9</sup>
化合物 8-1	9.3 × 10 <sup>-10</sup>
化合物 9-1	5.8 × 10 <sup>-10</sup>
化合物 10-1	2.1 × 10 <sup>-9</sup>

25 表 2 に示されるように、本発明化合物はエンドペプチダーゼ 24.11 活性を低濃度で顕著に阻害することが認められた。

以上のことから、本発明化合物は優れたエンドペプチダー

ぜ 2 4 . 1 1 阻害活性を有しており、エンドペプチダーゼ 2  
4 . 1 1 が関与する疾患である心不全、高血圧等の心血管系  
疾患、腎不全等の腎疾患、下痢、胃酸過多等の胃腸障害、肥  
満症等の内分泌・代謝性疾患、リウマチ等の自己免疫疾患な  
5 どの治療剤および筋肉痛、片頭痛等に対する鎮痛剤として広  
い医薬用途を有し、さらに、アンジオテンシン変換酵素に対  
する抑制活性を有していることを考え併せると、心不全、高  
血圧等の心血管系疾患治療剤として特に優れたものであるこ  
とが明らかである。

10

#### 産業上の利用可能性

本発明は、エンドペプチダーゼ 2 4 . 1 1 に対して阻害作  
用を有し、心不全、高血圧等の心血管系疾患、腎不全等の腎  
疾患、下痢、胃酸過多等の胃腸障害、肥満症等の内分泌・代  
15 謝性疾患、リウマチ等の自己免疫疾患などの治療剤および筋  
肉痛、片頭痛等に対する鎮痛剤として有用な新規 1 , 3 - ジ  
アルキルウレア誘導体である。

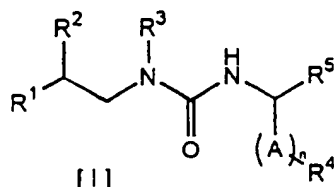
20

25

## 請求の範囲

1. 下記一般式 [I] で示される化合物およびその塩類。

5



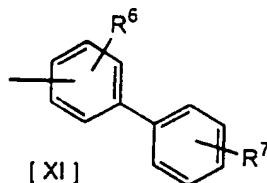
[式中、R<sup>1</sup> はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基、またはエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を示す。

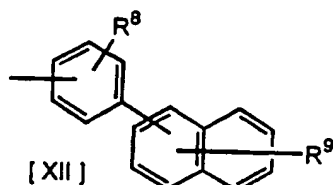
R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基を示し、該フェニル低級アルキル基および該フェニル低級アルコキシ基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。

R<sup>3</sup> は低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい。

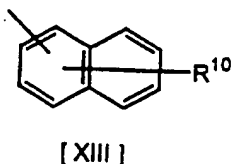
R<sup>5</sup> はエステル、アミドまたはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基、またはエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を示す。

R<sup>4</sup> は下記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] で表される基を示す。





5



$R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

$R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、置換基で置換されていてもよいフェニル基または置換基で置換されていてもよいナフチル基を示し、前記の置換基とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

$R^8$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

$R^9$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、置換基で置換されていてもよいフェニル基または置換基で置換されていてもよいナフチル基を示し、前記の置換基とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキル

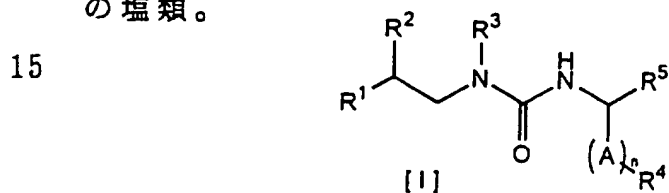
アミノ基を示す。

$R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、置換基で置換  
5 されているもよいフェニル基または置換基で置換されているもよいナフチル基を示し、前記の置換基とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

10 A は低級アルキレン基を示す。

n は 0 または 1 を示す。]

2. 下記一般式 [I] で表わされる化合物およびその塩類。



[式中、 $R^1$  は低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、  
20 フェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されているもよいカルボキシ基；アンモニア、低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されているもよいカルボキシ基；ヒドロキサム酸に変換されているもよいカルボキシ基；または低級アルキルエス  
25 テルに変換されているもよいホスホン酸基を示し、該フェニル低級アルキルエステル、該フェニルエステルおよび該フェニル低級アルキルアミンのフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキ



レンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基で置換されていてもよい。

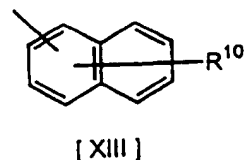
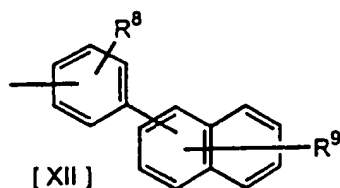
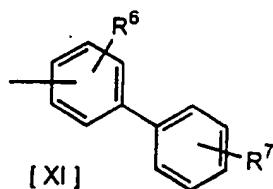
5  $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基を示し、該フェニル低級アルキル基および該フェニル低級アルコキシ基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい。

10  $R^3$  は低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示し、該フェニル低級アルキル基のフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルキレンジオキシ基で置換されていてもよい。

$R^5$  は低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、フェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基；アンモニア、低級アルキルアミンもしくはフェニル低級アルキルアミンとのアミドに変換されていてもよいカルボキシ基；ヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシ基；または低級アルキルエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を示し、該フェニル低級アルキルエステル、該フェニルエステルおよび該フェニル低級アルキルアミンのフェニル環はハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基または低級アルカノイルアミノ基で置換されていてもよい。

25  $R^4$  は下記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] で表される基を示す。

5



10  $R^6$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

$R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニ  
 15 トロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、置換基で置換されていてもよいフェニル基または置換基で置換されていてもよいナフチル基を示し、前記の置換基とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキル  
 20 アミノ基を示す。

$R^8$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

$R^9$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロ  
 25 キシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、置換基で置換されていてもよいフェニル基または置換基で置換されていてもよいナフチル基を示し、前記の置換基とはハロゲン原子、低

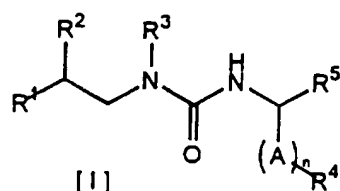
級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

$R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、置換基で置換されていてもよいフェニル基または置換基で置換されていてもよいナフチル基を示し、前記の置換基とはハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、ニトロ基、アミノ基または低級アルキルアミノ基を示す。

A は低級アルキレン基を示す。

n は 0 または 1 を示す。]

15 3. 下記一般式 [I] で表わされる化合物およびその塩類。



20 [式中、 $R^1$  は低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステル、低級アルカノイルアミノフェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；アンモニアとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基；ヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を示す。

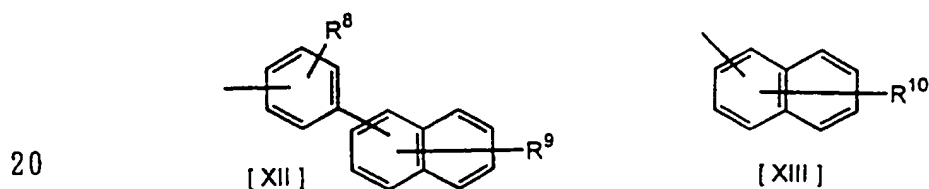
$R^2$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル

基、低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基を示す。

$R^3$  は低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を示す。

- 5  $R^5$  は低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステル、低級アルカノイルアミノフェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；アンモニアとのアミドに変換されて
- 10 いてもよいカルボキシル基；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

$R^4$  は下記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] で表される基を示す。



$R^6$  は水素原子またはニトロ基を示す。

- $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロ
- 25 キシ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基またはフェニル基を示す。

$R^8$  および  $R^9$  は水素原子を示す。

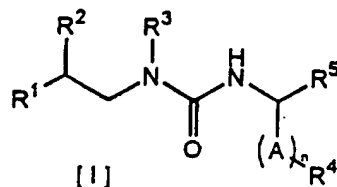
$R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基

を示す。

A は低級アルキレン基を示す。

n は 1 を示す。]

- 5            4. 下記一般式 [I] で表わされる化合物およびその塩類。



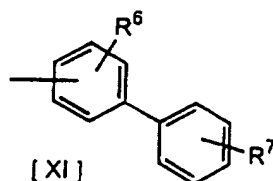
- 10        [式中、R<sup>1</sup> は低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステル、低級アルカノイルアミノフェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；ヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を示す。
- 15        R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシ基を示す。

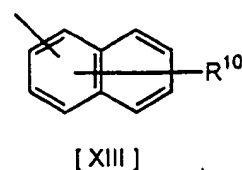
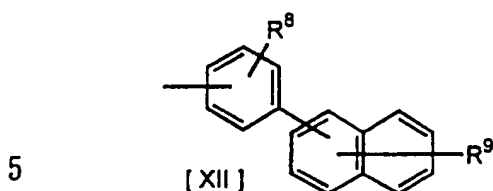
R<sup>3</sup> は低級アルキル基を示す。

- 20        R<sup>5</sup> は低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステルもしくは低級アルカノイルアミノフェニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

R<sup>4</sup> は下記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] で表される基を示す。

25





$R^6$  は水素原子またはニトロ基を示す。

$R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を示す。

10  $R^8$  および  $R^9$  は水素原子を示す。

$R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示す。

A は低級アルキレン基を示す。

n は 1 を示す。]

15

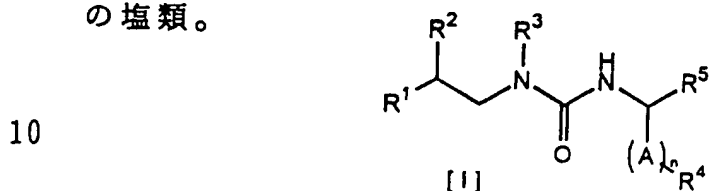
5.  $R^1$  がエチルエステル、ブチルエステル、イソプロピルエステル、イソブチルエステル、tert.-ブチルエステル、アセトアミドエチルエステル、ベンジルエステル、メトキシフェニルエステル、アセトアミドフェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；ヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基；またはエチルエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を、 $R^2$  が水素原子、イソペンチル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基またはベンジルオキシ基を、 $R^3$  がイソブチル基を、 $R^4$  がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、クロロビフェニリル基、メチルビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、ニトロビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチルフェニル基、

20

25

ナフチル基、プロモナフチル基またはメトキシナフチル基を、  
 $R^5$  がメチルエステル、ベンジルエステルもしくはアセトア  
 ミドフェニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル  
 基を示し、A がメチレン基を示す請求項 4 記載の化合物およ  
 5 びその塩類。

6. 下記一般式 [I] で表わされる化合物およびそ  
 の塩類。



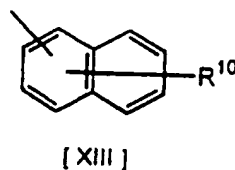
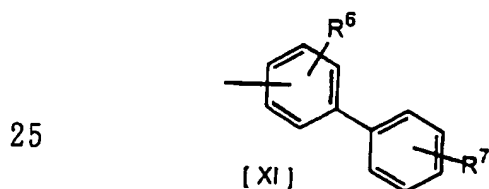
[式中、 $R^1$  は低級アルキルエステル、フェニル低級アル  
 キルエステル、低級アルコキシフェニルエステルまたはイン  
 ダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示  
 15 す。

$R^2$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル  
 基またはフェニル低級アルコキシ基を示す。

$R^3$  は低級アルキル基を示す。

$R^5$  は低級アルキルエステルまたはフェニル低級アルキル  
 20 エステルに変換されていてもよいカルボキシル基を示す。

$R^4$  は下記一般式 [XI] または [XIII] で表される基を示す。



$R^6$  は水素原子を示す。

$R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基またはフェニル基を示す。

$R^{10}$  は水素原子または低級アルコキシ基を示す。

5     A は低級アルキレン基を示す。

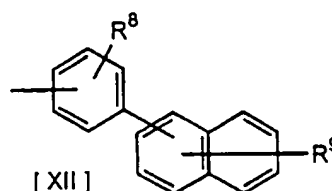
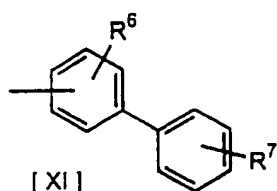
n は 1 を示す。]

7.      $R^1$  がエチルエステル、ブチルエステル、イソ  
 プロピルエステル、イソブチルエステル、tert.-ブチルエス  
 10    テル、ベンジルエステル、メトキシフェニルエステルまたは  
 インダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基  
 を、 $R^2$  が水素原子、イソペンチル基、ベンジル基、フェネ  
 チル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基またはベン  
 ジルオキシ基を、 $R^3$  がイソブチル基を、 $R^4$  がビフェニリ  
 15    ル基、フルオロビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、  
 テルフェニリル基、ナフチル基またはメトキシナフチル基を、  
 $R^5$  がメチルエステルもしくはベンジルエステルに変換され  
 20    ていてもよいカルボキシル基を示し、A がメチレン基を示す  
 請求項 6 記載の化合物およびその塩類。

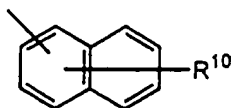
20

8.      $R^4$  が下記一般式 [XI]、[XII] または  
 [XIII] で表される基である請求項 2 記載の化合物およびその  
 塩類。

25







[XIII]

[式中、 $R^6$  は水素原子またはニトロ基を示す。

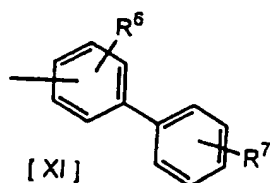
5  $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基またはフェニル基を示す。

$R^8$  および  $R^9$  は水素原子を示す。

$R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基  
10 を示す。]

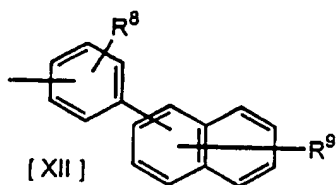
9.  $R^4$  が下記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] で表される基である請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

15

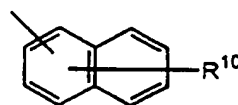


[XI]

20



[XII]



[XIII]

[式中、 $R^6$  は水素原子またはニトロ基を示す。

25  $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を示す。

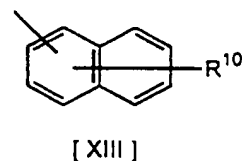
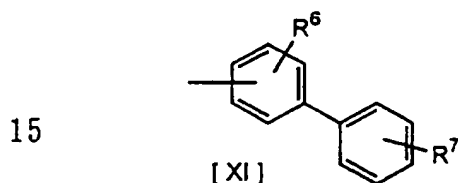
$R^8$  および  $R^9$  は水素原子を示す。

$R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基

を示す。]

10.  $R^4$  がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、クロロビフェニリル基、メチルビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、ニトロビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチルフェニル基、ナフチル基、プロモナフチル基またはメトキシナフチル基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

10 11.  $R^4$  が下記一般式 [XI] または [XIII] またはで表される基である請求項2記載の化合物およびその塩類。



[式中、 $R^6$  は水素原子を示す。

$R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基または  
20 フェニル基を示す。

$R^{10}$  は水素原子または低級アルコキシ基を示す。]

12.  $R^4$  がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチル  
25 基またはメトキシナフチル基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

13.  $R^3$  が低級アルキル基またはフェニル低級アル

キル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

1 4.  $R^3$  がイソブチル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

5

1 5.  $R^2$  が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコキシ基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

10 1 6.  $R^2$  が水素原子、イソペンチル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基またはベンジルオキシ基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

15 1 7.  $R^1$  が低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステル、低級アルカノイルアミノフェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；アンモニアとのアミドに  
20 変換されていてもよいカルボキシル基；ヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルエステルに変換されていてもよいホスホン酸基を、 $R^5$  が低級アルキルエステル、低級アルカノイルアミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステル、低級アルカノイルアミノフェニルエステル  
25 もしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシル基；アンモニアとのアミドに変換されていてもよいカルボキシル基；またはヒドロキサム酸に変換されていてもよ

いカルボキシル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

1 8.  $R^1$  が低級アルキルエステル、低級アルカノイル  
5 アルミノ低級アルキルエステル、フェニル低級アルキルエ  
ステル、低級アルコキシフェニルエステル、低級アルカノイル  
アミノフェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換  
されていてもよいカルボキシル基；ヒドロキサム酸に変換さ  
れていてもよいカルボキシル基；または低級アルキルエステ  
10 ルに変換されていてもよいホスホン酸基を、 $R^5$  が低級アル  
キルエステル、フェニル低級アルキルエステルもしくは低級  
アルカノイルアミノフェニルエステルに変換されていてもよ  
いカルボキシル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩  
類。

15

1 9.  $R^1$  がエチルエステル、ブチルエステル、イソ  
プロピルエステル、イソブチルエステル、tert.-ブチルエ  
ステル、アセトアミドエチルエステル、ベンジルエステル、メ  
トキシフェニルエステル、アセトアミドフェニルエステルも  
20 しくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキ  
シル基；ヒドロキサム酸に変換されていてもよいカルボキシ  
ル基；またはエチルエステルに変換されていてもよいホスホ  
ン酸基を、 $R^5$  がメチルエステル、ベンジルエステルもしくは  
はアセトアミドフェニルエステルに変換されていてもよいカ  
25 ルボキシル基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

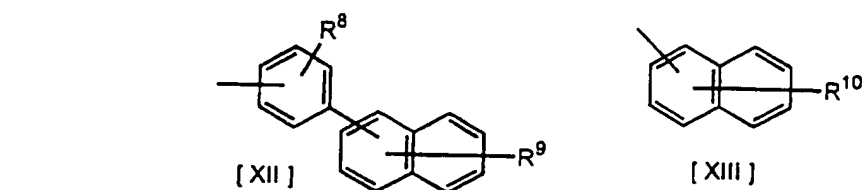
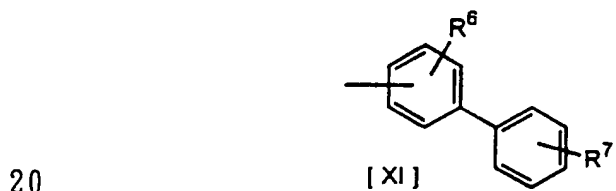
2 0.  $R^1$  が低級アルキルエステル、フェニル低級ア  
ルキルエステル、低級アルコキシフェニルエステルもしくは

インダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基を、 $R^5$ が低級アルキルエステルもしくはフェニル低級アルキルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

5

21.  $R^1$ がエチルエステル、ブチルエステル、イソプロピルエステル、イソブチルエステル、tert.-ブチルエステル、ベンジルエステル、メトキシフェニルエステルもしくはインダニルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基を、 $R^5$ がメチルエステルもしくはベンジルエステルに変換されていてもよいカルボキシ基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

22.  $R^3$ が低級アルキル基またはフェニル低級アルキル基を、 $R^4$ が下記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] で表される基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。



[式中、 $R^6$ は水素原子またはニトロ基を示す。

$R^7$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基またはフェ

ニル基を示す。

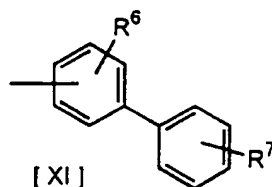
$R^8$  および  $R^9$  は水素原子を示す。

$R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示す。]

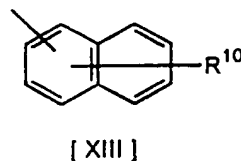
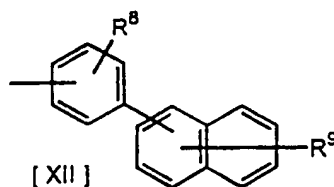
5

23.  $R^3$  が低級アルキル基を、 $R^4$  が下記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] で表される基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

10



15



[式中、 $R^6$  は水素原子またはニトロ基を示す。

$R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を示す。

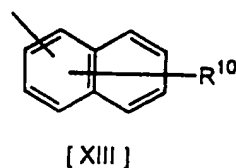
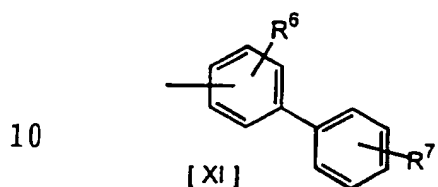
$R^8$  および  $R^9$  は水素原子を示す。

$R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示す。]

24.  $R^3$  がイソブチル基を、 $R^4$  がビフェニル基、フルオロビフェニル基、クロロビフェニル基、メチルビフェニル基、メトキシビフェニル基、ニトロビフェニル基、テルフェニル基、ナフチルフェニル基、ナフチル基、

プロモナフチル基またはメトキシナフチル基を示す請求項  
2記載の化合物およびその塩類。

25.  $R^3$  が低級アルキル基を、 $R^4$  が下記一般式  
5 [XI] または[XIII]で表される基を示す請求項2記載の化合物  
およびその塩類。



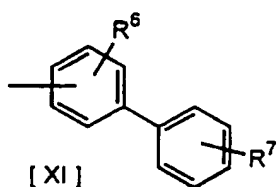
[式中、 $R^6$  は水素原子を示す。

$R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基または  
15 フェニル基を示す。

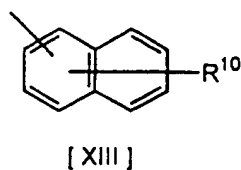
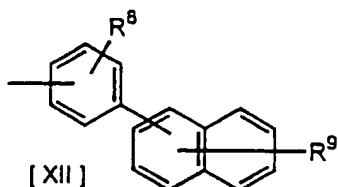
$R^{10}$  は水素原子または低級アルコキシ基を示す。]

26.  $R^3$  がイソブチル基を、 $R^4$  がビフェニリル基、  
フルオロビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、テルフ  
20 エニリル基、ナフチル基またはメトキシナフチル基を示す請  
求項2記載の化合物およびその塩類。

27.  $R^2$  が水素原子、低級アルキル基、フェニル低  
級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル低級アルコ  
25 キシ基を、 $R^3$  が低級アルキル基またはフェニル低級アルキ  
ル基を、 $R^4$  が下記一般式 [XI]、[XII] または[XIII]で表  
される基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。



5



10 [式中、 $R^6$  は水素原子またはニトロ基を示す。

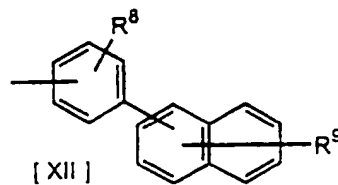
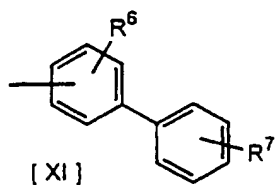
$R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、ニトロ基、アミノ基またはフェニル基を示す。

$R^8$  および  $R^9$  は水素原子を示す。

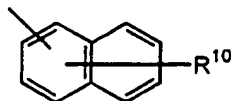
15  $R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示す。]

28.  $R^2$  が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシ基を、 $R^3$  が低級アルキル基を、 $R^4$  が下記一般式 [XI]、[XII] または [XIII] で表される基を示す請求項 2 記載の化合物およびその塩類。

25







[XIII]

[式中、 $R^6$  は水素原子またはニトロ基を示す。

5  $R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはフェニル基を示す。

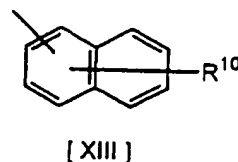
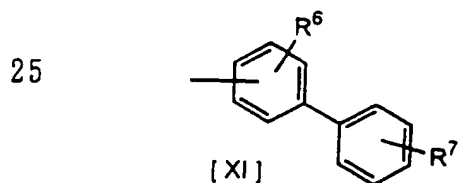
$R^8$  および  $R^9$  は水素原子を示す。

$R^{10}$  は水素原子、ハロゲン原子または低級アルコキシ基を示す。]

10

29.  $R^2$  が水素原子、イソペンチル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基またはベンジルオキシ基を、 $R^3$  がイソブチル基を、 $R^4$  がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、クロロビフェニリル基、メチルビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、ニトロビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチルフェニル基、ナフチル基、プロモナフチル基またはメトキシナフチル基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

20 30.  $R^2$  が水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基またはフェニル低級アルコキシ基を、 $R^3$  が低級アルキル基を、 $R^4$  が下記一般式 [XI] または [XIII] で表される基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。



[式中、 $R^6$  は水素原子を示す。

$R^7$  は水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基またはフェニル基を示す。

$R^{10}$  は水素原子または低級アルコキシ基を示す。]

5

31.  $R^2$  が水素原子、イソペンチル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基またはベンジルオキシ基を、 $R^3$  がイソブチル基を、 $R^4$  がビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、メトキシビフェニリル基、テルフェニリル基、ナフチル基またはメトキシナフチル基を示す請求項2記載の化合物およびその塩類。

10

32. 3-(4-ビフェニリル)-2-[3-(2-カルボキシエチル)-3-イソブチルウレイド]プロピオン酸およびその塩類。

15

33. 3-(4-ビフェニリル)-2-[3-(2-カルボキシ-5-メチルヘキシル)-3-イソブチルウレイド]プロピオン酸およびその塩類。

20

34. 3-(4-ビフェニリル)-2-[3-(2-カルボキシ-4-フェニルブチル)-3-イソブチルウレイド]プロピオン酸およびその塩類。

25

35. 2-[3-(2-ベンジルオキシ-2-カルボキシエチル)-3-イソブチルウレイド]-3-(4-ビフェニリル)プロピオン酸およびその塩類。

36. 2-[3-(2-カルボキシエチル)-3-イソブチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸およびその塩類。

5 37. 2-[3-(2-カルボキシ-4-フェニルブチル)-3-イソブチルウレイド]-3-(2-ナフチル)プロピオン酸およびその塩類。

38. (2S)-3-(4-ビフェニリル)-2-[3-(2-カルボキシエチル)-3-イソブチルウレイド]プロピオン酸およびその塩類。  
10

39. (2S)-3-(4-ビフェニリル)-2-[3-(2-ブトキシカルボニルエチル)-3-イソブチルウレイド]プロピオン酸およびその塩類。  
15

40. 請求項1から請求項39記載の化合物またはその塩類を有効成分とするエンドペプチダーゼ24.11阻害剤。

20

41. 請求項1から請求項39記載の化合物またはその塩類を有効成分とする心血管系疾患、腎疾患、胃腸障害、痛み、内分泌・代謝性疾患および自己免疫疾患から選択される疾患に対する治療剤。

25

42. 請求項1から請求項39記載の化合物またはその塩類を有効成分とする心不全、高血圧、腎不全、下痢、胃酸過多、筋肉痛、片頭痛、肥満症およびリウマチから選択さ

れる疾患に対する治療剤。

43. 請求項1から請求項39記載の化合物またはその塩類を有効成分とする心血管系疾患治療剤。

5

44. 請求項1から請求項39記載の化合物またはその塩類を有効成分とする心不全治療剤。

45. 請求項1から請求項39記載の化合物またはその塩類を有効成分とする高血圧治療剤。

10

15

20

25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02539

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07C275/18, C07F9/09, A61K31/17, A61K31/195,  
A61K31/215, A61K31/175, A61K31/66

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07C275/18, C07F9/09, A61K31/17, A61K31/195,  
A61K31/215, A61K31/175, A61K31/66

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 58-55451, A (Hoechst AG.), April 1, 1983 (01. 04. 83), Refer to claim, lower left column, page 10 & EP, 74070, A & DE, 3134933, A & AU, 8287930, A & NO, 8202974, A & FI, 8203026, A & DK, 8203934, A & ZA, 8206420, A & ES, 8306110, A & PT, 75497, A & US, 4515803, A & US, 4624962, A & IL, 66702, A & CA, 1307000, B	1-39, 42-43, 45 40, 44
A	JP, 61-40252, A (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), February 26, 1986 (26. 02. 86), Claim, compounds (I), (IV) (Family: none)	1 - 39, 41 - 45
A	US, 5262178, A (California University), November 16, 1993 (16. 11. 93), Experiment 1 & AU, 8783057, A & DK, 8706844, A & IL, 84929, A & CA, 1322160, A & US, 5262178, A & US, 5403585, A	1 - 45

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 22, 1996 (22. 02. 96)

Date of mailing of the international search report

March 19, 1996 (19. 03. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02539

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 53-5119, A (Morton Nowich Products Inc.), January 18, 1978 (18. 01. 78), Refer to claim, upper left column, page 2 & EP, 61684, A & US, 4402969, A & US, 4866087, A	1-39, 41-43, 45

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP

95/02539

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07C275/18, C07F9/09, A61K31/17,  
A61K31/195, A61K31/215, A61K31/175,  
A61K31/66

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07C275/18, C07F9/09, A61K31/17,  
A61K31/195, A61K31/215, A61K31/175,  
A61K31/66

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ON LINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 58-55451, A (ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト) 1. 4月. 1983 (01. 04. 83), 特許請求の範囲, 第10頁左下欄参照 &EP, 74070, A&DE, 3134933, A &AU, 8287930, A&NO, 8202974, A &FI, 8203026, A&DK, 8203934, A &ZA, 8206420, A&ES, 8306110, A &PT, 75497, A&US, 4515803, A &US, 4624962, A&IL, 66702, A &CA, 1307000, B	1-39, 42-43, 45 40, 44

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

22.02.96

国際調査報告の発送日

19.03.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲英子

4 H 9 4 5 1

電話番号 03-3581-1101 内線

3445

## C (続き)、 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 61-40252, A (呉羽化学工業株式会社), 26. 2月. 1986 (26. 02. 86), 特許請求の範囲, 化合物 (I), (IV) (ファミリーなし)	1-39, 41-45
A	US, 5262178, A (カリフォルニア大学), 16. 11月. 1993 (16. 11. 93), 実験1 AU, 8783057, A&DK, 8706844, A &IL, 84929, A&CA, 1322160, A &US, 5262178, A&US, 5403585, A	1-45
A	JP, 53-5119, A (モートン・ノーウィッチ・プロダクツ・ インコーポレーテッド), 18. 1月. 1978 (18. 01. 78), 特許請求の範囲, 第2頁左上欄参照 &EP, 61684, A&US, 4402969, A &US, 4866087, A	1-39, 41-43, 45